

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
29 juillet 2004 (29.07.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/063199 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 487/22, A61K 51/00, 49/00, 31/409, A61P 35/00

(30) Données relatives à la priorité :
02/16371 20 décembre 2002 (20.12.2002) FR
03/12341 22 octobre 2003 (22.10.2003) FR

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003794

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris
Cédex 16 (FR). UNIVERSITE DE RENNES 1 [FR/FR];
2, rue du Thabor, F-35065 Rennes (FR).

(22) Date de dépôt international :
18 décembre 2003 (18.12.2003)

(25) Langue de dépôt : français

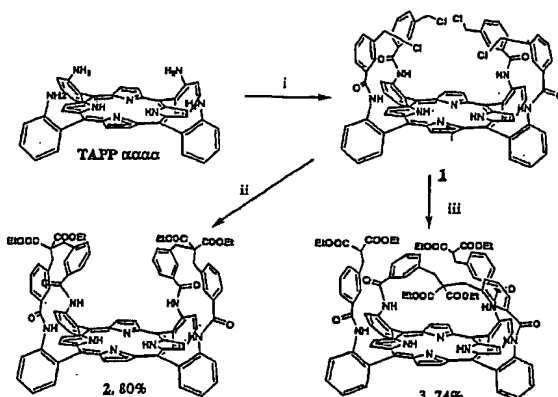
(72) Inventeur; et
(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : BOITREL,
Bernard, Philippe, Albert [FR/FR]; Rue Nominoë,
F-35520 Melesse (FR).

(26) Langue de publication : français

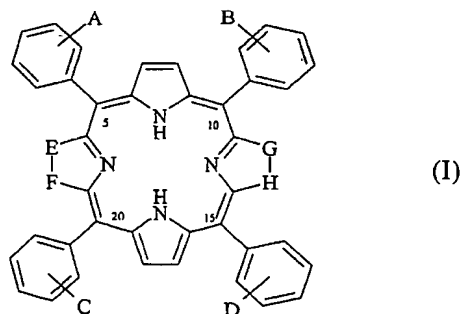
[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PORPHYRIN DERIVATIVES, METHODS FOR OBTAINING SAME, AND USE THEREOF IN RADIOIMMUNOTHERAPY

(54) Titre : DERIVES DES PORPHYRINES, LEURS PROCÉDES D'OBTENTION, ET LEURS UTILISATIONS EN RADIOIMMUNOTHERAPIE



(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I), wherein: when A forms a chain with C, called A-C chain, of formula (I): -X-Y-C₆H₄-(CH₂)_{n1}-C(Z,W)-(CH₂)_{n2}-C₆H₄-Y-X-, then B forms a chain with D, said chain of above formula (1), called A-C and B-D chains located independently of each other, above (position α) or below (position β) of the porphyrin macrocycle; or when A forms a chain with D, called A-D chain of above formula (1), then B forms a chain with C, called B-C chain of above formula (1), one of said A-D or B-C chains, being located above (position α) of the plane of the porphyrin macrocycle while the other A-D or B-C chain is located below (position β) of the porphyrin macrocycle. The invention also concerns complexes between said compounds and radioelements, and pharmaceutical compositions containing said complexes.



(57) Abrégé : L'invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I) suivante : dans laquelle - lorsque A forme avec C une chaîne, dite chaîne A-C, de formule (1) suivante: -X-Y-C₆H₄-(CH₂)_{n1}-C(Z,W)-(CH₂)_{n2}-C₆H₄-Y-X- alors B forme avec D une chaîne, dite chaîne B-D, de formule (1) susmentionnée, lesdites chaînes A-C, et B-D, étant situées indépendamment l'une de l'autre, au dessus (position α) ou au dessous (position β) du plan du macrocycle porphyrinique, - ou lorsque A forme avec D une chaîne, dite chaîne A-D, de formule (1) susmentionnée, alors B forme avec C une chaîne, dite chaîne B-C, de formule (1) susmentionnée, l'une desdites chaînes A-D ou B-C, étant située au dessus (position α)

[Suite sur la page suivante]

WO 2004/063199 A1



(74) Mandataires : DEMACHY, Charles etc.; Grosset-Fournier & Demachy SARL, 54, rue Saint-Lazare, F-75009 Paris (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet

eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**DERIVES DES PORPHYRINES, LEURS PROCEDES D'OBTENTION, ET
LEURS UTILISATIONS EN RADIOIMMUNOTHERAPIE**

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés des porphyrines, leurs
5 procédés d'obtention, et leurs utilisations en radiothérapie ou radioimmunothérapie.

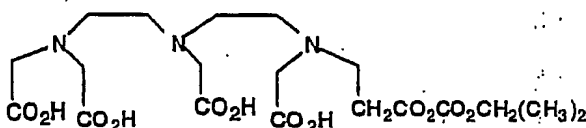
Les traitements actuellement administrés dans la lutte contre le cancer concernent
principalement des drogues chimiques, et l'utilisation de sources de radiation. Le
principal problème engendré par ce type de traitement est la non spécificité de ces
techniques thérapeutiques, ce qui entraîne, par conséquent, l'endommagement, sans
10 distinction aucune, des cellules saines.

La découverte des anticorps monoclonaux dans les années 70 a apporté un grand
espoir dans les domaines du diagnostique et de la thérapie des cancers. Cette technique
nouvelle paraît être, en effet, une solution aux problèmes de non spécificité des agents
antitumoraux. Cependant, les anticorps monoclonaux capables de reconnaître les
15 antigènes à la surface des tumeurs ne présentent pas une toxicité suffisante pour la
détruire. Par contre, en associant cette protéine à un élément capable d'éliminer les
cellules malades, on forme une entité très intéressante puisque très spécifique et active.
Ainsi, la radioimmunothérapie associe les propriétés des anticorps monoclonaux et celle
des métaux radioactifs. L'anticorps est modifié lors d'un couplage avec un ligand
20 stabilisant le radioélément ou directement avec le radioélément (*Yuanfang, L.; Chuanchu, W. Pure Appl. Chem. 1991, 63, 427*).

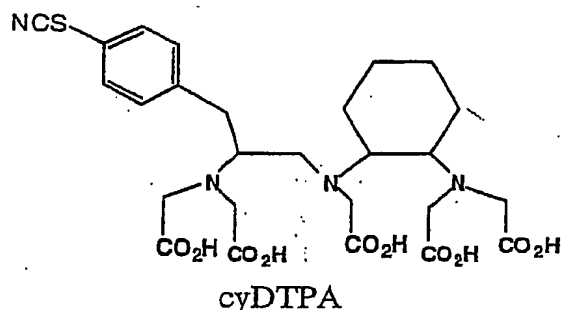
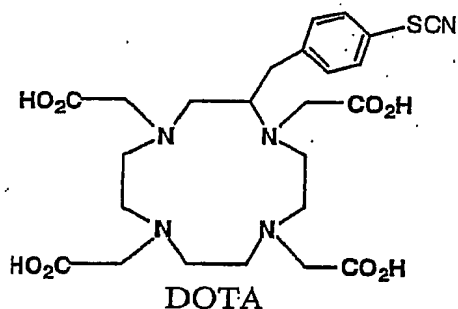
De nombreux radioéléments ont déjà fait l'objet d'étude (*Yuanfang, L.; Chuanchu, W., susmentionné*) très poussée dans ce domaine. Le bismuth-212 ou-213 est un
émetteur α , c'est à dire capable de délivrer une énergie très grande sur une très courte
25 distance, ce qui rend ce métal très attractif pour le traitement de petites cellules
tumoraux. L'enjeu est donc de taille puisque actuellement très peu d'émetteurs α
possèdent un cahier des charges intéressant pour une utilisation éventuelle en
radioimmunothérapie (*Wibur, D.S. Antibody, Immunoconj. Radiopharm. 1991, 4, 85;*
Feinendegen, L.; McClure, J; Rad. Res. 1997, 148, 195).

30 Les premières études concernant le couplage d'un complexe de bismuth avec un
anticorps monoclonal et son comportement in vitro, ont été réalisées en 1986 par
l'équipe de Kozak (*Kozak, R.; Atcher, R.; Gansow, O.; Friedman, A.; Hines, J.; Waldmann, T; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83*).

Ces premières investigations très encourageantes sont réalisées avec l'anhydride isobutylcarbonique du DTPA comme agent complexant, dont la formule est indiquée ci-dessous.



Par la suite, d'autres types de ligands ont été synthétisés afin de parfaire la sphère de coordination du métal et d'induire une plus grande stabilité des complexes formés. Des exemples sont illustrés ci-après avec le DOTA et le cyclohexylbenzyl DTPA (cyDTPA).



Le cyDTPA, représenté ci-dessus, est actuellement le ligand le plus prometteur. La métallation de ce ligand est très rapide (*Brechbiel, M.; Pippin, C.; McMurry, T.; Milenic, D.; Roselli, D.; Colcher, D.; Gansow, O.J. Chem. Soc., chem. Soc. 1991, 1169*), et le complexe formé est relativement stable, *in vivo*.

Le choix des porphyrines comme ligand n'est pas anodin puisque des études font état d'une accumulation préférentielle des porphyrines dans les tumeurs (*Moan, J.; Berg, K. Photochem. Photobiol. 1992, 55, 931*), et de leur caractère biocompatible. De plus, ce macrocycle possède des propriétés uniques de par sa forme en disque et sa relative rigidité.

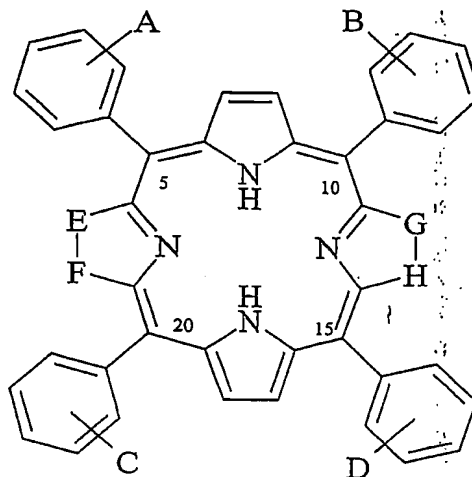
Des études préliminaires, réalisées par les Inventeurs, sur des porphyrines dites planes, telle l'octaéthylporphyrine, ont montré que le métal se situait au dessus du plan

de la porphyrine. Le contre-anion a également son importance puisque, dans les complexes isolés, le métal est lié à des anions triflate et nitrate (contre-anion oxygéné). Les Inventeurs ont également tenté de métalliser la tétraphénylporphyrine par différents sels de bismuth et notamment le chlorure de bismuth, lorsque la réaction est effectuée sous argon, et suivie par spectroscopie UV-visible, on note un début de métallation mais la majeure partie du ligand de départ n'est pas consommée, et le complexe obtenu n'est pas stable.

La présente invention a pour but de fournir de nouveaux composés permettant la complexation de radioéléments tels que les émetteurs α , et plus particulièrement le bismuth, permettant par rapport aux composés de l'art antérieur de former avec les radioéléments susmentionnés des complexes plus stables, par la présence d'anses pré-organisées ne modifiant pas la géométrie du noyau tétrapyrrolique ni ses propriétés électroniques.

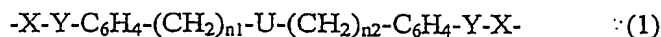
L'invention a également pour but de fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques susceptibles de pouvoir être utilisées en radiothérapie ou radioimmunothérapie.

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

— lorsque A forme avec C une chaîne, dite chaîne A-C, de formule (1) suivante :



dans laquelle :

. lorsque X représente NH, O, CO ou CH₂, Y représente respectivement CO, CH₂, NH, ou O,

. n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre représente un nombre entier compris entre 1 et 3,

. U représente un groupe de la forme $C(Z,W)$ ou $N(CHR_a-COOR_b)$, dans lequel

. Z représente :

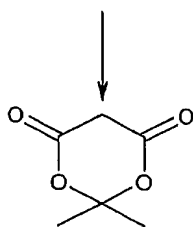
* un groupe électro-attracteur tel que CN , NO_2 , ou CO_2^- ,

* ou un groupe $CH_2NR_1R_2$, dans lequel R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, H, ou un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un groupe aryle ou alkylaryle, ou un anticorps déterminé, le cas échéant lié à la partie CH_2N dudit groupe via un espaceur,

* ou un groupement aryle substitué par une fonction SO_3R_3 , SO_2R_3 , $p-NO_2$ ou $o-NO_2$, dans laquelle R_3 représente H, ou un cation choisi parmi les métaux alcalins tels que Na^+ , ou K^+ , ou R_3 représente un groupe NR_4R_5 dans lequel R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou R_3 représente un groupe para-nitro aryle,

. W représente un groupe CO_2^- ou $COOR_6$ dans lequel R_6 représente H ou un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un groupe aryle, ou un alcool appauvri en électrons tel qu'un groupe para-nitro phénol ou ortho-para-nitro phénol,

. ou Z et W forment en association avec l'atome de carbone qui les portent (indiqué par une flèche ci-après) un cycle désigné acide de Meldrum de formule suivante :



. R_a répond à la définition donnée précédemment pour R_1 , ou peut également représenter de préférence la chaîne latérale d'un acide aminé, naturel ou modifié,

. R_b répond à la définition donnée précédemment pour R_1 ,

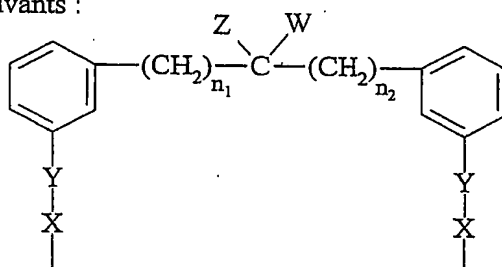
alors B forme avec D une chaîne, dite chaîne B-D, de formule (1) susmentionnée, lesdites chaînes A-C, et B-D, étant situées indépendamment l'une de l'autre, au dessus (position α) ou au dessous (position β) du plan du macrocyle porphyrinique,

- ou lorsque A forme avec D une chaîne, dite chaîne A-D, de formule (1) susmentionnée, alors B forme avec C une chaîne, dite chaîne B-C, de formule (1) susmentionnée, l'une desdites chaînes A-D ou B-C, étant située au dessus (position α) du plan du macrocyle porphyrinique, tandis que l'autre chaîne A-D ou B-C, est située

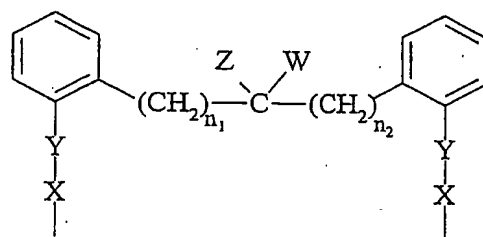
ou au dessous (position β) du plan du macrocyle porphyrinique,

- E représente en association avec F, et H représente en association avec G, indépendamment les uns des autres, $\text{CH}=\text{CH}$, ou $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

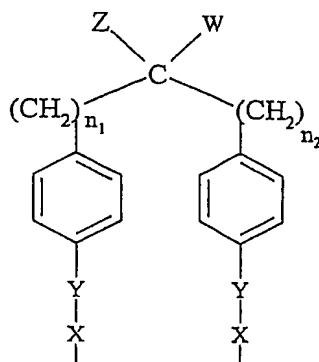
L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) susmentionnés, caractérisés en ce que les enchaînements de formule (1) sont choisis parmi les suivants :



ou



ou



dans lesquels les groupes Z et W sont :

- soit dirigés vers l'intérieur desdits composés et sont situés au dessus ou au dessous du plan du macrocycle porphyrinique suivant que lesdits enchaînements de formule (1) sont situés respectivement en α ou en β , et sont respectivement désignés $Zi\alpha$ et $Wi\alpha$, ou $Zi\beta$ ou $Wi\beta$,

- soit dirigés vers l'extérieur desdits composés, et sont respectivement désignés Ze et We .

L'invention a plus particulièrement encore pour objet les composés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que A, B, C, et D sont en ortho, ainsi que ceux caractérisés en ce que E représente en association avec F, et H représente en association avec G, CH_2-CH_2 .

L'invention concerne plus particulièrement les composés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que A forme avec C, et B forme avec D, des enchaînements de formule (1) respectivement désignés A-C et B-D, ces deux enchaînements étant situés en α , lesdits composés étant encore désignés composés de formule (Ia).

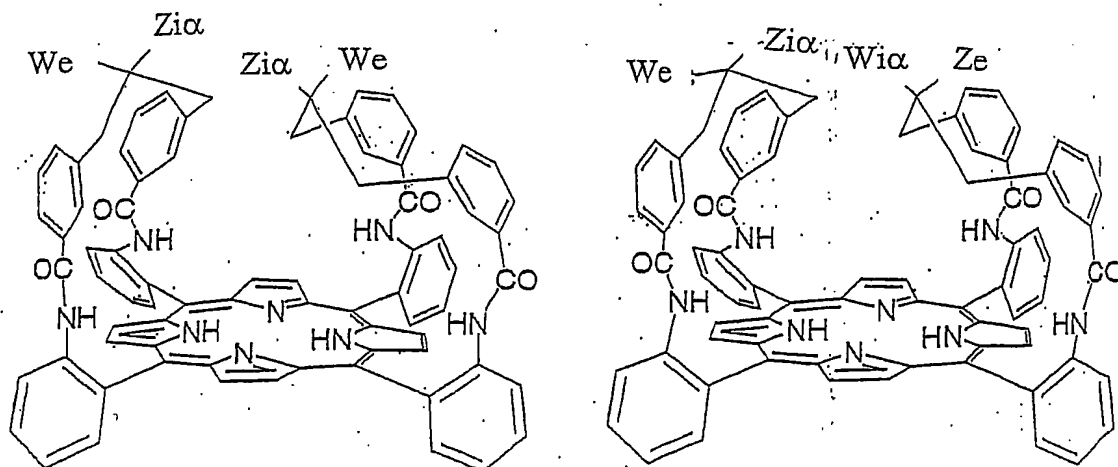
A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet les composés susmentionnés de formule (Ia), caractérisés en ce que :

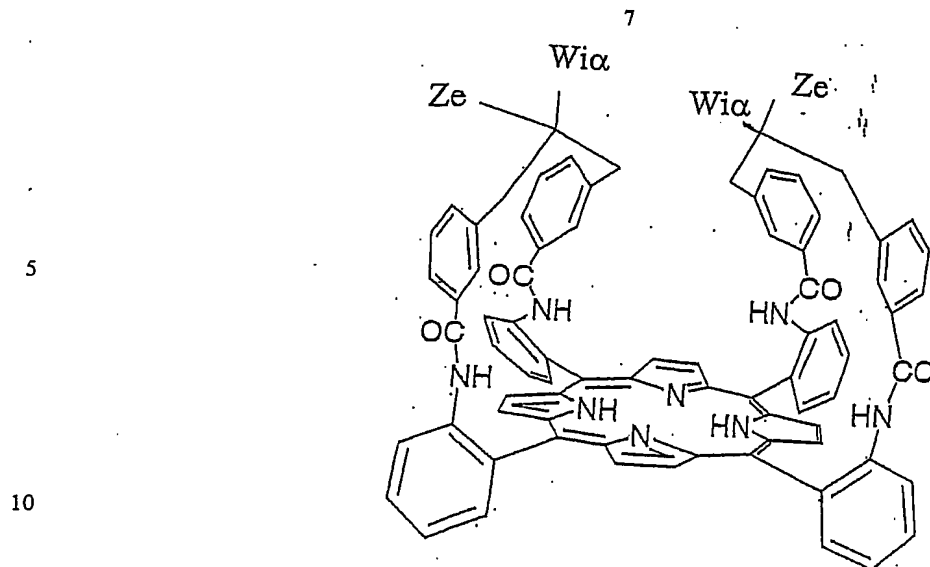
- les enchaînements A-C et B-D comportent chacun un groupe $Zi\alpha$ et un groupe We ,

- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe $Zi\alpha$ et un groupe We , tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$,

- ou les enchaînements A-C et B-D comportent chacun un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$.

Des composés de formule (Ia) préférés sont ceux caractérisés par les formules suivantes :



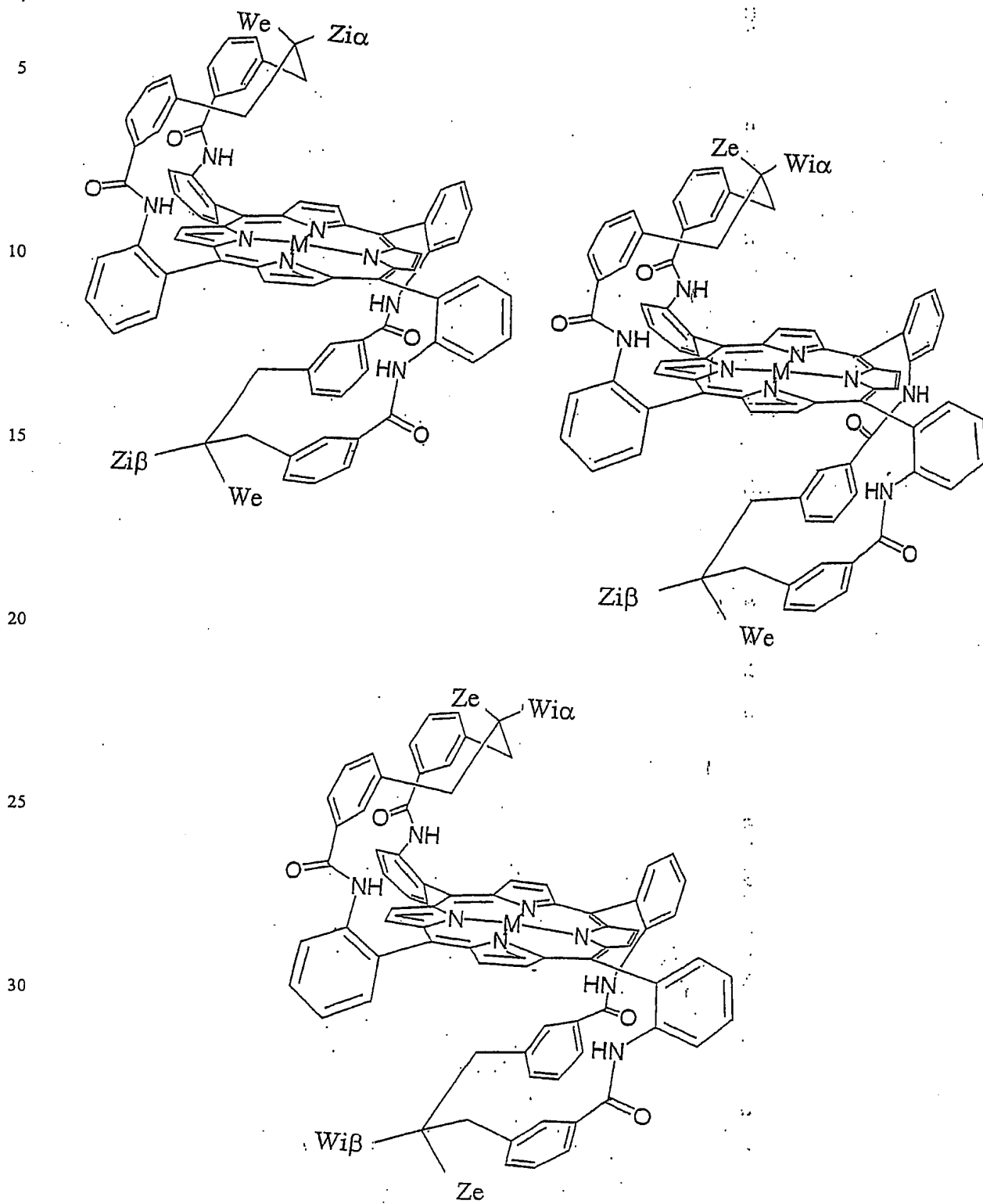


L'invention concerne également les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que A forme avec C un enchaînement A-C de formule (1) situé en position α , et B forme avec D, un enchaînement B-D de formule (1) situé en position β , lesdits composés étant encore désignés composés de formule (Ib).

A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet les composés susmentionnés de formule (Ib), caractérisés en ce que :

- l'enchaînement A-C comporte un groupe $Zi\alpha$ et un groupe We , tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe $Zi\beta$ et un groupe We ,
- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$, tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe $Zi\beta$ et un groupe We ,
- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$, tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\beta$.

Des composés de formule (Ib) préférés sont ceux caractérisés par les formules suivantes :



L'invention concerne également les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que A forme avec D un enchaînement A-D de formule (1) situé en position β , et B forme avec C, un enchaînement B-C de formule (1) situé en position α , lesdits composés étant encore désignés composés de formule (Ic).

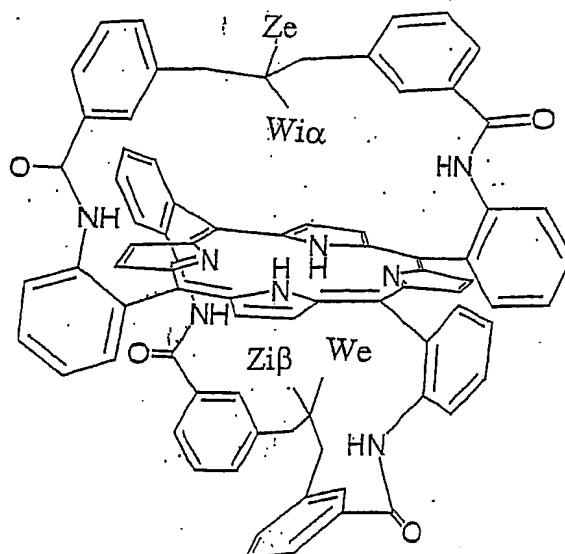
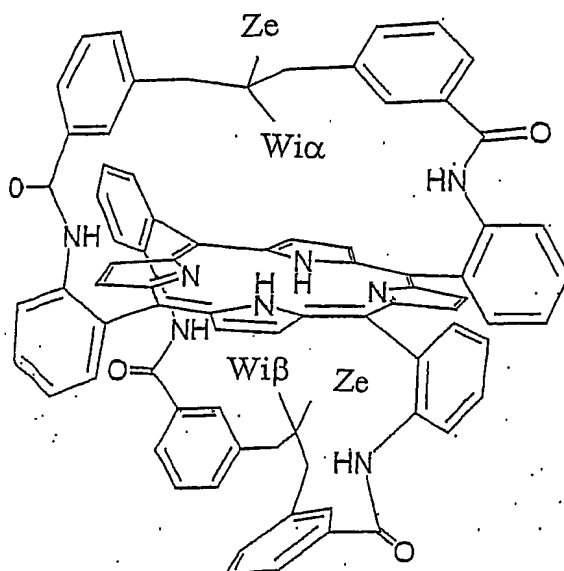
A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet les composés susmentionnés de formule (Ic), caractérisés en ce que :

– l'enchaînement A-D comporte un groupe Ze et un groupe Wi β , tandis que l'enchaînement B-C comporte un groupe Ze et un groupe Wi α ,

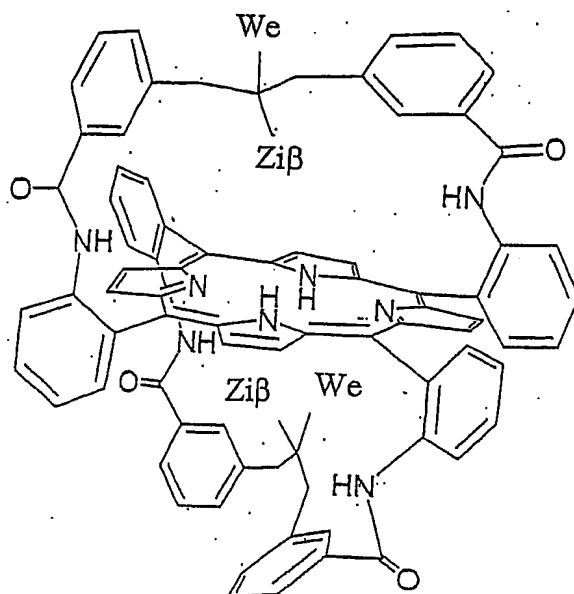
– ou l'enchaînement A-D comporte un groupe Zi β et un groupe We, tandis que l'enchaînement B-C comporte un groupe Ze et un groupe Wi α ,

– ou les enchaînements A-D et B-C comportent chacun un groupe Zi β et un groupe We.

Des composés de formule (Ic) préférés sont ceux caractérisés par les formules suivantes :



10



L'invention concerne également les composés de formule (I), et plus particulièrement ceux de formule (Ia), (Ib), et (Ic), tels que définis ci-dessus, dans lesquels Z représente un groupe $\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, dans lequel l'un au moins de R_1 et R_2 représentent un anticorps déterminé, le cas échéant lié à la partie CH_2N dudit groupe via un espaceur.

De tels anticorps peuvent être choisis parmi ceux cités dans le Symposium Roche, du jeudi 7 juin 2001, Paris, EUROCANCER 2001, notamment parmi les anticorps suivants :

- J591 : IgG2A murine, anti PSMA (Prostate Spécifique Membrane Antigen), exprimé sur les cellules carcinomateuses humaines de prostate,

- B4 : IgG1 murine, anti CD19, exprimé sur les cellules de lymphome Ramos et Daudi,

- HuM195 : IgG1 humanisée, anti CD33 exprimé sur des cellules humaines de leucémie HL60,

- 3F8 : IgG3 murine, anti CD2 exprimé sur des cellules humaines de neuroblastome NMB7,

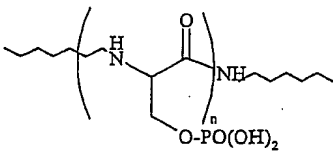
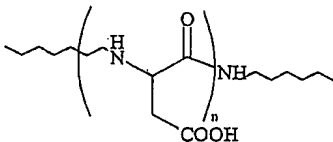
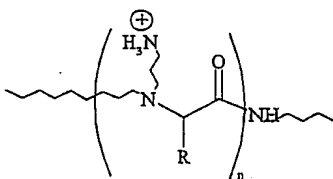
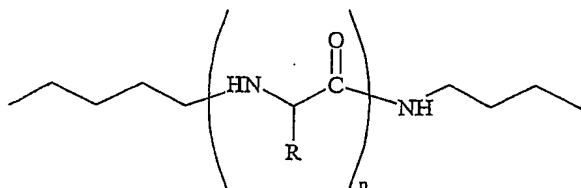
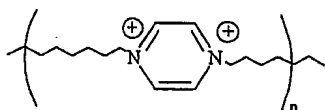
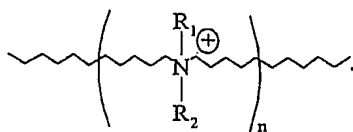
- Herceptin, trastuzumab : IgG1 humanisée, anti HER2 exprimé par les cellules humaines de carcinome du sein MCF7 et de l'ovaire SKOV3,

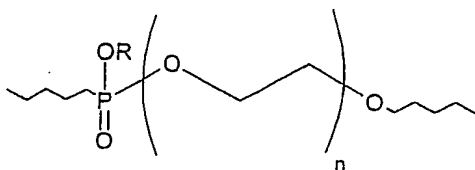
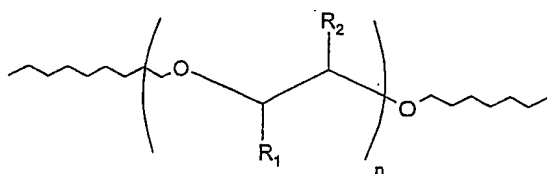
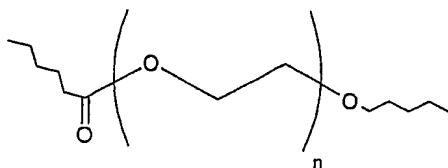
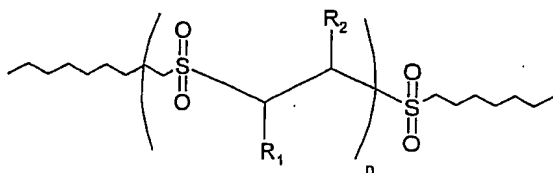
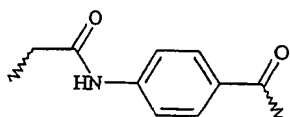
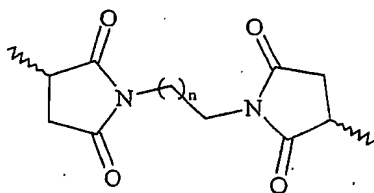
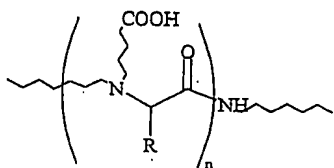
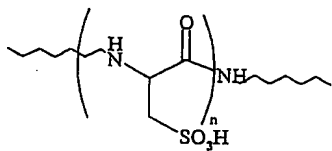
- 35A7 : dirigé contre l'antigène carcino-embryonnaire (CEA),

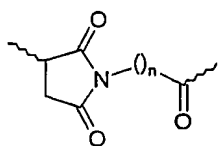
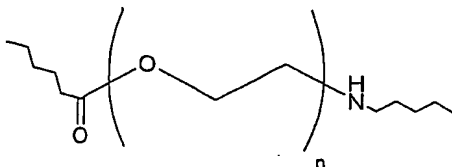
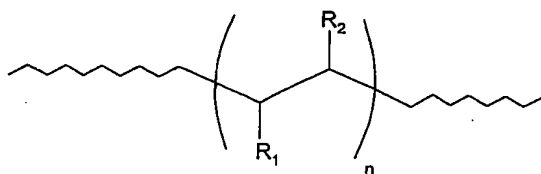
- Basiliximab, Simulect : entièrement chimérique, anti-CD25, utilisé dans la prévention du rejet de la greffe du rein,
- Gentuzuma ozogomicin : entièrement humanisé, anti-CD33,
- Rituximab, Tositumomab : chimérique, anti-CD20, antigène exprimé dans plus
- 5 de 95% des lymphocytes néoplasiques,
- BL22 : anti-CD22,
- SGN-10 : anti-Le Y, exprimé par différents types de carcinome, en particulier par les cellules épithéliales digestives et par les cellules acineuses pancréatiques.

A titre d'illustration, l'espaceur susmentionné est choisi parmi les groupes de

10 formules suivantes :

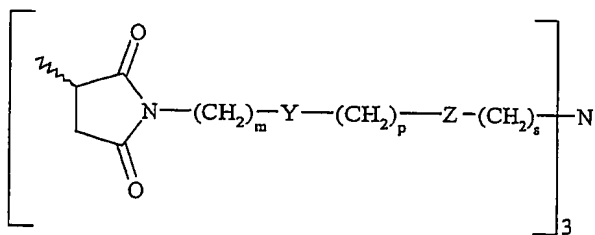




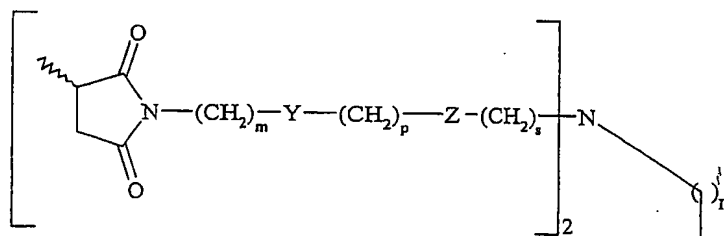


5

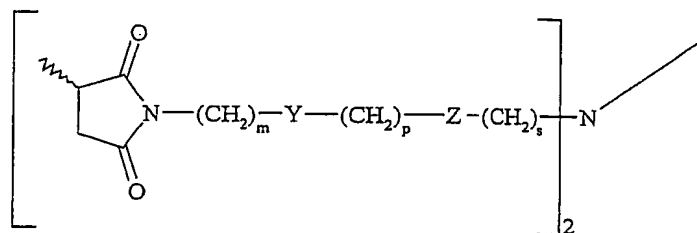
10

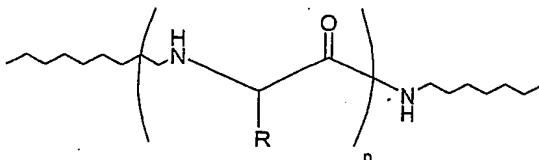
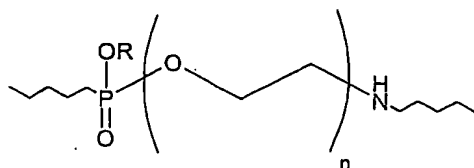


15



20





dans lesquelles n, et r représentent un nombre entier variant de 1 à 10, R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, H, ou un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un groupe aryle ou alkylaryle, R représente une des chaînes latérales des 20 acides aminés naturels, Y et Z représentent des hétéroatomes tels que O ou S, m, p et s, indépendamment les uns des autres, représentent 0 ou un nombre entier variant de 1 à 10.

L'invention concerne également les complexes entre un composé tel que défini ci-dessus, et un radioélément choisi parmi les émetteurs α , ou un élément métallique divalent ou trivalent.

L'invention a plus particulièrement pour objet les complexes susmentionnés entre un composé tel que défini ci-dessus, et un radioélément émetteur α choisi parmi le bismuth-212 ou -213, l'actinium-225, ou l'astate-211.

L'invention concerne plus particulièrement encore les complexes susmentionnés entre un composé tel que défini ci-dessus, et un élément métallique divalent ou trivalent choisi parmi Y(III), In(III), Cd(II), Mg(II), Mn(III), Fe(III), B(III) et les lanthanides.

Dans les complexes de l'invention, les métaux sont situés au centre du noyau porphyrinique des composés susmentionnés, mais pas obligatoirement dans le plan de la porphyrine, et sont associés aux atomes d'azote dudit noyau par des liaisons covalentes, dont deux sont de type datives.

L'invention a également pour objet toute composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un complexe tel que défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Avantageusement les compositions pharmaceutiques selon l'invention se présentent sous une forme administrable par voie intraveineuse.

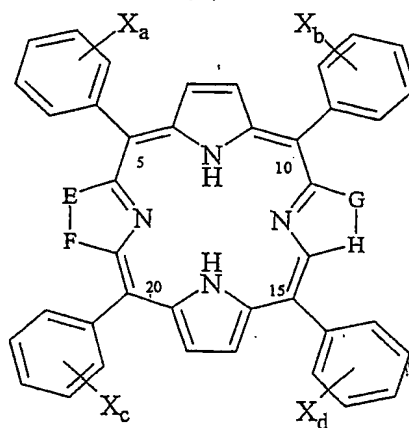
De préférence, les compositions pharmaceutiques susmentionnées sont caractérisées en ce que la posologie est d'environ 15 à 50 mCi par patient répartis en 3 à 6 fractions sur 2 à 4 jours.

L'invention concerne également l'utilisation de complexes tels que définis ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers, ou pour la préparation de compositions destinées à l'imagerie médicale.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de complexes tels que définis ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers à petites cellules tumorales, tels que la leucémie myéloïde aiguë, les lymphomes non hodgkiniens, les dysplasies bronchopulmonaires, les cancers du sein métastatiques, les cancers colorectaux, les lymphomes, et les pathologies dans lesquelles sont impliqués les motifs antigéniques suivants : CD52, CD22, CD20, HLA-DR, CD33, LE-Y, Ep-CAM, ACE, CAN, EGFR, KSA, VEGF, HER2, GD2, tenascin.

L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I) susmentionnés, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

– traitement du composé de formule (II) suivante



dans laquelle X_a , X_b , X_c , et X_d , représentent NH_2 , OH , $COOH$ ou CH_2Cl , et E, F, G, et H étant définis ci-dessus, ledit composé étant tel que :

. X_a , X_b , X_c , et X_d , sont en position α dans le cas de la synthèse de composés de formule (Ia),

. X_a , et X_c , sont en position α , et X_b et X_d sont en position β dans le cas de la synthèse de composés de formule (Ib),

. X_a , et X_d , sont en position β , et X_b et X_c sont en position α dans le cas de la synthèse de composés de formule (Ic),

avec un composé de formule $Y_a-C_6H_4-CH_2Cl$ dans laquelle Y_a représente, $COOH$, CH_2Cl , NH_2 , ou OH , respectivement,

— une étape de traitement du composé obtenu lors de l'étape précédente avec un composé de formule $Z-CH_2-W$ dans laquelle Z et W sont tels que définis ci-dessus, ce qui conduit à l'obtention d'un composé de formule (I) dont les différentes variantes de formules (Ia), (Ib), et (Ic) sont séparées par purification, notamment par chromatographie basse pression sur gel de silice, ou HPLC préparative.

Les complexes susmentionnés sont obtenus par mise en présence des composés de formule (I) avec un radioélément tel que défini ci-dessus.

La description sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de composés particuliers de l'invention, et de leur procédé d'obtention.

S'agissant du bismuth, compte tenu des propriétés de ce métal, à savoir son caractère azophile et oxophile et son nombre de coordination élevé (jusqu'à neuf atomes), les Inventeurs ont synthétisé des modèles correspondant le mieux possible aux exigences du métal. En effet, les atomes d'azote provenant du cycle porphyrinique interviennent dans la complexation du métal et les anses apportent au métal des groupes possédant des atomes d'oxygène. De plus, il faut noter que le ligand forme une cage capable d'accueillir et de stabiliser le métal. La figure 1 représente le squelette de base de ligands, ainsi que la méthode de synthèse de ces derniers.

L'apport de ce type de porphyrine par rapport aux porphyrines à piquets (*Buckingham, D.; Clark, C.; Webley, W.J. Chem. Soc. Chem. Com. 1981, 192, Michaudet, L.; Richard, P.; Boitrel, B. Chem. Commun. 2000, 1589-1590, Michaudet, L. thèse de doctorat de l'Université de Bourgogne, 7/12/2000, Dijon*) réside dans la pré-organisation de l'anse (ou des anses). Le fait que les piquets ou les anses soient pré-organisés permet de disposer d'un groupe de type carboxylique (acide, ou ester) juste au dessus du métal. De plus, grâce à la modularité de la synthèse, il est envisageable de faire varier le nombre de groupes coordonnants.

Ce schéma, bien que représentant la base de la présente invention, n'est pas applicable et a déjà été publié (*Didier, A.; Michaudet, L.; Ricard, D.; Baveux Chambenoit, V.; Richard, P.; Boitrel, B. Eur.J. Org. Chem. 2001, 1917-1926*), et ce pour deux raisons différentes. D'une part, après saponification des fonctions ester (et par conséquent décarboxylation), il n'y a aucun contrôle de la position de la fonction acide résiduelle. D'autre part, ces porphyrines ne possèdent pas de point de

fonctionnalisation ultérieure, nécessaire pour le greffage sur un anticorps, ou pour rendre le composé hydrosoluble.

Par contre, ce type de ligand possède une structure très rigide, avec une géométrie prédéterminée, qui devrait accroître la stabilité du complexe formé. C'est en effet pour des raisons de stabilisation de l'élément métallique que la synthèse du cyclohexylbenzyl DTPA avait été mise au point, ce ligand présentant une nature plus rigide que le DTPA (Brechtel, M.; W.; Gansow, O. A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1992, 1173).

Afin d'éviter l'obtention de deux produits différents tels que représentés dans la figure 1, la même stratégie de synthèse a été appliquée à l'isomère $\alpha\alpha\beta\beta$ (figure 2).

L'obtention d'une structure radio-cristallographique montre clairement que le groupement éthoxycarbonyle dirigé vers l'intérieur de la porphyrine est convenablement maintenu au-dessus du métal (figure 3).

L'invention consiste à utiliser le cyano-acétate d'éthyle (NC-CH₂-CO₂Et) au lieu du malonate d'éthyle lors de la synthèse décrite dans la figure 1, et à l'appliquer, en plus de l'isomère $\alpha\alpha\alpha\alpha$, aux isomères $\alpha\alpha\beta\beta$ et $\alpha\beta\alpha\beta$. Dans le cas de l'isomère $\alpha\alpha\alpha\alpha$, trois porphyrines sont ainsi obtenues, parmi lesquelles on peut purifier la porphyrine 5 qui possède la fonction ester orientée vers l'intérieur (figure 4).

Cette orientation de la fonction ester permet de rendre ces composés utilisables pour une coordination de métaux tels que le bismuth (III) ou les lanthanides. Par spectroscopie du proton, il est immédiat d'attribuer à une molécule la structure 5 du fait de sa symétrie et du blindage significatif subi par les groupes éthyles orientés vers l'intérieur de la cavité. En effet, par analogie avec le spectre de spectroscopie RMN du composé 2, les composés 5 et 6 sont facilement discernables. De plus, le composé 7 représente un ligand de même conformation, mais avec un seul groupement éthoxycarbonyle pour coordonner le métal.

Donc, après saponification dans un premier temps, et réduction de la fonction CN en CH₂-NH₂ dans un deuxième temps, on obtient des produits dont la conformation est parfaitement connue et qui possèdent deux points de fonctionnalisation ultérieure (figure 5).

De même que décrit pour la figure 2, cette variante appliquée à l'atropisomère $\alpha\alpha\beta\beta$ donnera lieu aux six ligands représentés sur la figure 6.

L'intérêt des porphyrines, représentées dans la figure 6, réside dans l'identité de leurs deux faces tant pour la coordination du métal que pour le greffage à un anticorps. Cette structure est utilisable pour la construction d'anticorps monoclonaux bi-

spécifiques. Ces derniers résultent de l'assemblage de deux « demi-anticorps » sur un espaceur bifonctionnel (tel qu'un dérivé de type bis-maléimide). La porphyrine 16 peut être considérée dans ce cadre à la fois comme élément complexant et comme élément pontant comme représenté schématiquement sur la figure 7.

Notons que la porphyrine a été greffée sur deux fragments 'Fab' via un espaceur bifonctionnel appelé SIAB pour (N-succinimidyl(4-iodoacétyl)-aminobenzoate. Ces deux fragments peuvent être de spécificité différente afin d'améliorer la spécificité de reconnaissance.

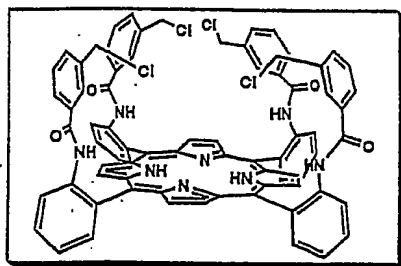
Notons également que deux fonctions thiols sont présentées sur le fragment Fab', et que par conséquent différents schémas de connexion sont possibles entre la porphyrine et l'anticorps.

Enfin, le fait d'obtenir le composé 3 (figure 1) à partir de l'atropisomère $\alpha\alpha\alpha\alpha$ démontre que la même séquence réactionnelle appliquée à l'atropisomère $\alpha\beta\alpha\beta$ donne lieu au composé 18, de type *bis-ansa* (figure 8). Ce type de composé est intéressant pour interdire toute interaction intermoléculaire comme la formation de dimères telle que décrite pour des porphyrines à piquets aliphatiques (Michaudet et al., 2000, susmentionné).

Une modélisation par dynamique moléculaire de la porphyrine 18 montre que la pré-organisation de cette superstructure dirige parfaitement une des deux fonctions carbonyle (appartenant à l'ester) vers le centre de coordination. Ce point signifie que l'on peut de nouveau différencier le groupement éthoxycarbonyle « intérieur » de celui « extérieur », et donc que si l'étape ii) est réalisée avec du cyanoacétate d'éthyle, on obtient de nouveau trois porphyrines 19, 20 et 21 (figure 9).

PARTIE EXPERIMENTALE

α -5,10,15,20-Tétrakis{2-[(3-chlorométhyl)benzoylamido]phényl}porphyrine : 1



$C_{76}H_{54}Cl_4N_8O_4$
PM: 1285,10

Dans un bicol de 100 mL, on introduit 0,2 g de TAPP 4.0 (0,29 mmol), 0,5 mL de triéthylamine et 20 mL de THF, sous argon. 0,34 mL (2,3 mmol) du chlorure de l'acide 3-(chlorométhyl) benzoïque sont ajoutés au moyen d'une seringue. La réaction est réalisée à température ambiante pendant 12 heures, puis le mélange réactionnel est évaporé. On purifie par chromatographie sur colonne de silice, le produit désiré est élué avec un mélange de méthanol dans du dichlorométhane (0,1%) puis isolé avec un rendement de 81% (0,3 g, 0,23 mmol).

Analyse élémentaire : $C_{76}H_{54}N_8Cl_4O_4$, calculée (%) : C, 71,03 ; H, 4,24 ; N, 8,72 ; trouvée (%) : C, 70,89 ; H, 4,11 ; N, 8,83

Spectrométrie de masse (FAB) : $m/z = 1284,9 [M]^+$

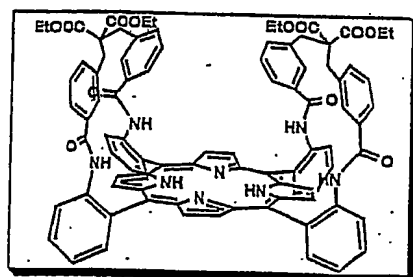
Infra-rouge (KBr, cm^{-1}) : 1680 (C=O)_{amide} 3415 (NH)

Spectrométrie de masse HRMS : m/z calculée = 1304,2920 pour $C_{56}H_{46}N_8O_8Na$
 m/z mesurée = 1304,2909

RMN 1H (δ ppm, $CDCl_3$, 300K : 8,99 (s, 8H, β -pyr.) ; 8,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H, aro.) ; 8,02(dd, $J = 1,3$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 4H, aro.) ; 7,92 (td, $J = 1,3$ Hz, $J = 8,3$ Hz, 4H, aro.) ; 7,81 (s, 4H, -NHCO) ; 7,59 (td, $J = 0,9$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 4H, aro.) ; 6,52 (large s, 4H, aro piq.) ; 6,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H, aro piq.) ; 6,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H, aro piq.) ; 6,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H, aro piq.) ; 6,00 (t, $J = 7,7$ Hz, 4H, aro piq.) ; 3,23 (s, 8H, -CH₂-) ; -2,47 (s, 2H).

RMN ^{13}C (δ ppm, $CDCl_3$, 300K) : 165,2 ; 138,8 ; 137,5 ; 135,6 ; 135,2 ; 132,4 ; 131,3 ; 131,0 ; 130,6 ; 128,4 ; 126,6 ; 126,0 ; 123,9 ; 121,3 ; 115,5 ; 44,6.

α -5,10 : α -15,20- Bis-{2,2' -[3,3'-(2,2-(diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl) dibenzoylamido]diphényl}porphyrine : 2



$C_{90}H_{74}N_8O_{12}$
PM : 1459,60

Dans un tricol de 50 mL, sous argon, on dissout 18 mg (0,8 mmol) de sodium dans 5 mL d'éthanol absolu. Après ½ heure, on ajoute, à l'aide d'une seringue, le

malonate d'éthyle (118 μ l, 0,8 mmol). 50 mg de **1** (0,04 mmol), sont préalablement dissous dans 10 mL de THF, puis ajoutés goutte à goutte dans le mélange réactionnel. Le brut est évaporé au bout de 24 heures, puis déposé sur colonne de silice. Le produit est élué avec un mélange de MeOH/CH₂Cl₂ et obtenu avec un rendement de 80% (46 mg, 0,03 mmol).

Analyse élémentaire : C₉₀H₇₄N₈O₁₂•CH₂Cl₂, calculée (%) : C, 70,76 ; H, 4,96 ; N, 7,25 trouvée (%) : C, 70,68 ; H, 4,06 ; N, 6,93

Infra-rouge (KBr, cm⁻¹) : 1726 (C=O)_{ester}, 1683 (C=O)_{amide}, 3417 (NH)

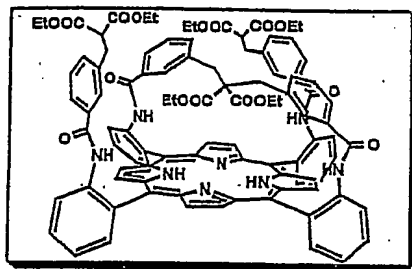
Spectrométrie de masse (FAB) : m/z = 1459,1 [M]⁺

Spectrométrie de masse HRMS : m/z calculée = 1481,5335 pour C₉₀H₇₄N₈NaO₁₂ ; m/z mesurée = 1481,5324

RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 300K) : 8,92 (s, 4H, β-pyr) ; 8,87 (s, 4H, β-pyr.) ; 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 4H, aro.) ; 7,91 (td, J = 7,8 Hz, J = 1,3 Hz, 4H, aro.) ; 7,79 (dd, J = 7,5 Hz, J = 1,2 Hz, 4H, aro.) ; 7,49 (td, J = 7,5 Hz, 4H, aro.) ; 7,41 (s, 4H, -NHCO) ; 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 4H, aro_{piq}) ; 6,65 (d, J = 7,5 Hz, 4H, aro_{piq}) ; 6,59 (s, 4H, aro_{piq}) ; 6,39 (t, J = 7,7 Hz, 4H, aro_{piq}) ; 3,98 (q, J = 6,9 Hz, 4H, -CH₂CH₃) ; 3,53 (q, J = 7,1 Hz, 4H, -CH₂CH₃) ; 2,38 (d, J = 13,8 Hz, 4H, -CH₂-) ; 2,19 (d, J = 13,8 Hz, 4H, -CH₂-) ; 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 6H, -CH₂CH₃) ; 0,64 (t, J = 7,1 Hz, 6H, -CH₂CH₃) ; -2,95 (s, 2H).

RMN ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 300K) : 170,9 ; 170,5 ; 166,7 ; 138,3 ; 136,5 ; 135,9 ; 134,7 ; 133,2 ; 132,1 ; 130,3 ; 128,6 ; 127,8 ; 126,3 ; 123,7 ; 122,7 ; 115,4 ; 31,7 ; 61,7 ; 61,4 ; 40,7 ; 14,4 ; 13,8.

α-5,15-{2,2'-[3,3'-(2,2-(diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl)dibenzoylamido]diphényl} : α-10,20-Bis-{2,2'-[3,3'-(1,1-(diéthoxycarbonyl)ethane-2-yl)benzoylamido]phényl} porphyrine : **3**



C₉₇H₈₆N₈O₁₆
PM : 1619,77

Le même mode opératoire que celui adopté pour synthétiser la molécule précédente est mis en œuvre. Au départ de 0,89 de sodium (40 mmol) et 5,9 mL de

malonate d'éthyle (40 mmol) dans 35 mL d'éthanol absolu, on ajoute 50 mg (0,04 mmol) de porphyrine 1 dissoute dans 10 mL de THF. Le brut est chromatographié sur une colonne de silice et le produit désiré est élué avec un mélange de pentane/chloroforme (5/100) avec un rendement de 74% (47 mg, 0,03 mmol).

5 Analyse élémentaire : $C_{97}H_{86}N_8O_{16} \cdot H_2O$, calculée (%) : C, 71,14 ; H, 4,42 ; N, 6,84 ; trouvée (%) : C, 69,92 ; H, 4,25 ; N, 6,63

Spectrométrie de masse (MALDITOF) : $m/z = 1619,3 [M]^+$

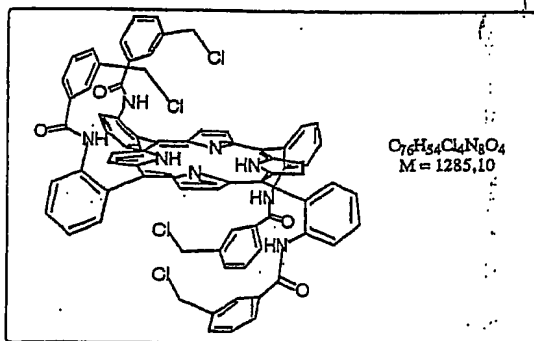
Infra-rouge (KBr, cm^{-1}) : 1732 (C=O) ester, 1682 (C=O) amide, 3416 (NH)

10 RMN¹H (δ ppm, CDCl₃, 320K) : 9,08 (d, J = 8,44 Hz, 2H, aro.) ; 9,06 (d, J = 4,7 Hz, 4H, β-pyr.) ; 8,95 (d, J = 4,7 Hz, 4H, β-pyr.) ; 8,71 (d, J = 8,4 Hz, aro.) ; 8,56 (large s, 2H, -NHCO) ; 8,04 (dd, J = 1,1 Hz, J = 6,9 Hz, 2H, aro.) ; 7,94 (large t, J = 6,6 Hz, 4 H, aro., - NHCO) ; 7,85 (td, J = 1,3 Hz, J = 8,2 Hz, 2H, aro.) ; 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 2H, aro_{piq.}) ; 7,65 (dd, J = 1,3 Hz, J = 7,7 Hz, 2H, aro.) ; 7,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H, aro.) ; 7,55 (s, 2H, aro_{piq.}) ; 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 2H, aro.) ; 6,97 (t, J = 7,7 Hz, 2H, aro_{piq.}) ; 6,50 (d, J = 7,8 Hz, 4H, aro_{piq.}) ; 6,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H, aro_{piq.}) ; 5,88 (t, J = 7,4 Hz, 2H, aro_{piq.}) ; 4,84 (s, 2H, aro_{piq.}) ; 4,09 (m, 8H, -CH₂-CH₃) ; 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H, -CH₂CH-) ; 2,81 (d, J = 7,6 Hz, 4H, -CH₂CH-) ; 1,63 (s, 4H, -CH₂-) ; 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 12H, -CH₂CH₃) ; 0,95 (large s, 4H, -CH₂, CH₃) ; -0,6 (large s, 6H, -CH₂CH₃) ; -2,25 (s, 2H).

20 RMN¹³C (δ ppm, CDCl₃, 300K) : 168,8 ; 168,1 ; 166,6 ; 164,6 ; 139,2 ; 138,9 ; 138,0 ; 137,7 ; 136,1 ; 135,4 ; 135,2 ; 133,7 ; 132,9 ; 132,5 ; 131,9 ; 131,4 ; 130,6 ; 130,3 ; 128,8 ; 128,7 ; 128,5 ; 127,7 ; 125,8 ; 123,9 ; 123,5 ; 122,6 ; 120,9 ; 116,5 ; 115,1 ; 62,0 ; 53,6 ; 42,0 ; 34,1 ; 14,2 ; 12,0.

α-5,10 : β-15,20-Tétrakis{2-[(3-chlorométhyl)benzoylamido]phényle}

25 porphyrine : 4



30 Dans un bicol de 250 mL, on introduit 0,674 g (1 mmol) de TAPP ααββ, 2,22 mL (16 mmol) de triéthylamine et 100 mL de THF, sous argon. 0,71 mL (5 mmol) du

chlorure de l'acide 3-(chlorométhyl)benzoïque dissous dans 10 mL de THF sont ajoutés goutte-à-goutte. La réaction est réalisée à 0°C pendant 3 heures, puis le mélange réactionnel est évaporé. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice, le produit est élué par du dichlorométhane pur, puis isolé avec un rendement de 86% (1,10g).

RMN^1H 500 MHz (δ ppm, $CDCl_3$, 300K) : -2,52 (s, 2H, NH_{pyr}) ; 3,52 (d, 4H, $J_o = 12,1$ Hz, $(CH_2)_{benz}$) ; 3,55 (d, 4H, $J_o = 12,1$ Hz $(CH_2)_{benz}$) ; 6,39 (t, 4H, $J_o = 7,7$ Hz, aro_{piq}) ; 6,52 (d, 4H, $J_o = 8,3$ Hz, aro_{piq}) ; 6,55 (s, 4H, aro_{piq}) ; 6,74 (d, 4H, $J_o = 7,5$ Hz, aro_{piq}) ; 7,61 (t, 4H, $J_o = 7,5$ Hz, aro) ; 7,66 (s, 4H, $NHCO$) ; 7,93 (t, 4H, $J_o = 8,3$ Hz, aro) ; 8,07 (d, 4H, $J_o = 7,3$ Hz, aro) ; 8,90 (d, 4H, $J_o = 8,3$ Hz, aro) ; 8,99 (s, 4H, β -pyr) ; 9,00 (s, 4H, β -pyr).

$RMN^{13}C$ 125 MHz (δ ppm, $CDCl_3$, 300K) : 44,8 ; 115,4 ; 121,5 ; 123,9 ; 126,3 ; 126,6 ; 128,7 ; 130,7 ; 131,3 ; 135,2 ; 135,5 ; 137,6 ; 138,8 ; 165,2.

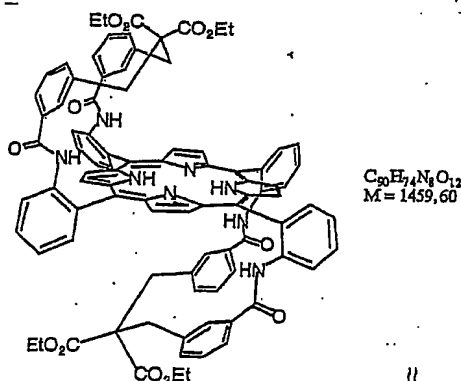
UV-vis (CH_2Cl_2 , λ/nm (10^{-3} . ϵ , $M^{-1}.cm^{-1}$)) : 422 (363,8) ; 515 (20,6) ; 549 (5,1) ; 589 (6,2) ; 646 (2,6).

Spectrométrie de masse (SMHR, LSIMS) calculée $m/z = 1305,2920$ $[M+Na]^+$ pour $C_{76}H_{54}Cl_4N_8NaO_4$, trouvée 1305,2899.

Analyse élémentaire : pour $C_{76}H_{54}Cl_4N_8O_4$, calculée (%) : C, 71,03 ; H, 4,24 ; N, 8,72 ; trouvée (%) : C, 70,62 ; H, 4,19 ; N, 8,94.

Infrarouge (KBr, ν cm^{-1}) : 3420 5NH) ; 1684 (CO).

α -5,10: β -15,20-Bis{2,2'-[3,3'-(2,2'-(diéthoxycarbonyl)propane-1,3-diyl)dibenzoylamido]diphényl}porphyrine : 5



Dans un tricol de 50 mL, sous argon, on dissout 0,19 mg (8,2 mmol) de sodium dans 30 mL d'éthanol absolu. Après 30 minutes, on ajoute à l'aide d'une seringue, le

malonate d'éthyle (1,24 mL, 8,2 mmol). 0,35 g (0,27 mmol) de **4** sont préalablement dissous dans 20 mL de THF, puis ajoutés goutte-à-goutte dans le mélange réactionnel. Le brut est évaporé au bout de 2 heures, puis le résidu est déposé sur colonne de silice. Le produit est élué avec du dichlorométhane et obtenu avec un rendement de 75% (0,30g).

RMN¹H 500 MHz (δ ppm, CDCl₃, 323K) : -2,16 (s, 2H, NH_{pyr}), -0,03 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, CH₂(CH₃)_i) ; 0,57 (d, 4H, $J_o = 13,7$ Hz, (CH₂)_{benz}), 0,63 (t, 6H, $J_o = 7,0$ Hz, CH₂(CH₃)_o) ; 1,44 (d, 4H, $J_o = 13,5$ Hz, (CH₂)_{benz}) ; 2,46 (q, 4H, $J_o = 7,0$ Hz, (CH₂)_iCH₃) ; 3,29 (q, 4H, $J_o = 7,0$ Hz, (CH₂)_oCH₃) ; 4,84 (s, 4H, aro_{piq}) ; 6,61 (d, 4H, $J_o = 7,6$ Hz, aro_{piq}) ; 6,93 (t, 4H, $J_o = 7,6$ Hz, aro_{piq}) ; 7,42 (s, 4H, NHCO) ; 7,51 (td, 4H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz, aro_{piq}) ; 7,55 (td, 4H, $J_o = 7,3$ Hz, $J_m = 1,6$ Hz, aro) ; 7,87 (td, 4H, $J_o = 7,3$ Hz, $J_m = 1,0$ Hz, aro) ; 7,89 (dd, 4H, $J_o = 8,4$ Hz, aro) ; 8,69 (s, 4H, β -pyr) ; 8,70 (dd, 4H, $J_o = 8,4$ Hz, $J_m = 1,0$ Hz, aro) ; 8,98 (s, 4H, β -pyr).

RMN¹³C 125 MHz (δ ppm, CDCl₃, 323K) : 12,9 ; 13,7 ; 40,5 ; 59,5 ; 60,3 ; 60,9 ; 115,2 ; 122,8 ; 123,9 ; 126,1 ; 127,2 ; 128,6 ; 130,3 ; 130,6 ; 132,4 ; 133,0 ; 133,4 ; 134,0 ; 134,9 ; 135,9 ; 139,0 ; 165,1 ; 168,9 ; 169,7.

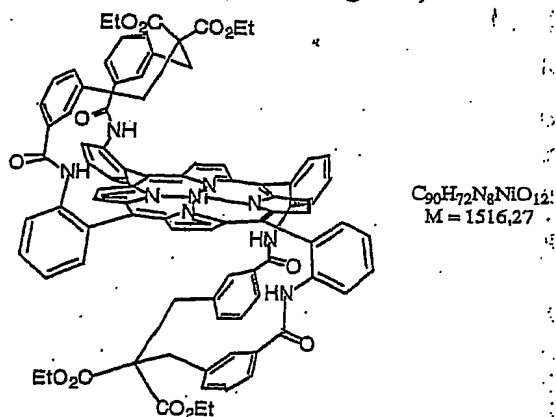
UV-vis (CH₂Cl₂, λ /nm ($10^{-3} \cdot \epsilon$, M⁻¹·cm⁻¹)) : 422 (433,5) ; 516 (17,4) ; 550 (4,8) ; 590 (5,6) ; 647 (1,4).

Spectrométrie de masse (FAB) : $m/z = 1458,6$ [M]⁺.

Analyse élémentaire : pour C₉₀H₇₄N₈O₁₂, calculée (%) : C, 74,06 ; H, 5,11 ; N, 7,68 ; trouvée (%) : C, 74,25 ; H, 5,35 ; N, 7,30.

Infrarouge : (KBr, ν cm⁻¹) : 3426 (NH) ; 1728 (CO) ; 1686 (CO).

5Ni (structure radiocristallographique de la figure 3)



45 mg de **5** sont dissous dans 1,5 mL de pyridine. Un excès d'acétate de nickel est ajouté. La solution est portée à reflux pendant 1 heure, puis les solvants sont évaporés.

Le résidu est dissout dans CH_2Cl_2 , filtré et séché à nouveau. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2), le produit désiré est obtenu avec un rendement de 98%).

RMN^1H MHz (δ ppm, CDCl_3 , 323K) : 0,16 (t, 6H, $J_o = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_i$) ; 0,70 (t, 6H, $J_o = 7$, Hz, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_o$) ; 1,01 (d, 4H, $J_o = 13,7$ Hz, $(\text{CH}_2)_{\text{benz}}$) ; 1,66 (d, 4H, $J_o = 13,7$ Hz, $(\text{CH}_2)_{\text{benz}}$) ; 2,81 (q, 4H, $J = 7,6$ Hz, aro_{piq}) ; 3,41 (q, 4H, $J = 7,1$ Hz, $(\text{CH}_2)_o\text{CH}_3$) ; 4,85 (s, 4H, aro_{piq}) ; 6,67 (d, 4H, $J = 7,6$ Hz, aro_{piq}) ; 6,96 (t, 4H, $J = 7,6$ Hz, aro_{piq}) ; 7,34 (s, 4H, NHCO) ; 7,47 (td, 4H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 0,9$ Hz, aro_{piq}) ; 7,59 (td, 4H, $J_o = 7,7$ Hz, $J_m = 1,4$ Hz, aro) ; 7,77 (dd, 4H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz, aro) ; 7,82 (td, 4H, $J_o = 8,1$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz, aro) ; 8,65 (s, 4H, β -pyr) ; 8,70 (dd, 4H $J_o = 8,1$ Hz, $J_m = 0,9$ Hz, aro) ; 8,85 (s, 4H, β -pyr).

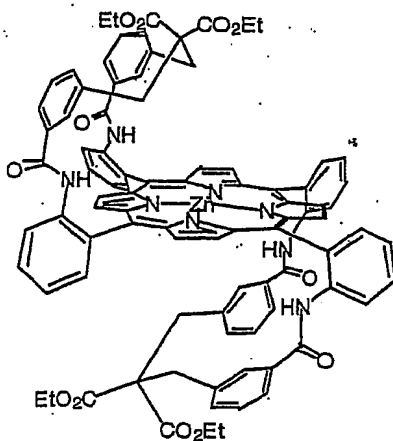
RMN^{13}C 125 MHz (δ ppm, CDCl_3 , 323K) : 13,1 ; 13,8 ; 40,6 ; 60,6 ; 61,0 ; 114,5 ; 122,4 ; 123,8 ; 126,2 ; 127,3 ; 128,7 ; 130,3 ; 132,7 ; 133,0 ; 133,4 ; 133,9 ; 134,1 ; 136,0 ; 138,7 ; 164,7 ; 170,0.

Spectrométrie de masse (MALDI/TOF) $m/z = 1514,71$ $[\text{M}]^+$.

Analyse élémentaire : pour $\text{C}_{90}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{NiO}_{12} \cdot \text{H}_2\text{O}$, calculée (%) : C, 70,45 ; H, 4,86 ; N, 7,30 ; trouvée (%) : C, 70,54 ; H, 5,21 ; N, 7,06.

Infrarouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3419 (NH) ; 1687 (CO).

5Zn



$\text{C}_{90}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{NiO}_{12}\text{Zn}$
M = 1522,97

Ce complexe a été préparé à partir de 5, selon la méthode suivante. 50 mg de porphyrine base sont dissous dans 10 mL d'un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (2%). Un excès

d'acétate de zind dihydraté et d'acétate de sodium sont ajoutés. La solution est portée à reflux pendant 1 heure, puis les solvants sont évaporés. Le résidu est dissous dans CH_2Cl_2 , filtré et séché à nouveau. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97/3)), un produit rose-violet est isolé avec un rendement quantitatif (98%).

RMN^1H 500 MHz (δ ppm, CDCl_3 , 323K) : -0,40 (d, 4H, $J_o = 13,0$ Hz, $(\text{CH}_2)_{\text{benz}}$) ; 0,11 (t, 6H $J_o = 7,1$ Hz; $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_i$) ; 0,21 (t, 6H, $J_o = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_o$) ; 1,31 (d, 4H, $J_o = 13,0$ Hz, $(\text{CH}_2)_{\text{benz}}$) ; 2,27 (q, 4H, $J_o = 7,2$ Hz, $(\text{CH}_2)_i\text{CH}_3$) ; 2,46 (q, 4H, $J_o = 7,2$ Hz, $(\text{CH}_2)_o\text{CH}_3$) ; 3,82 (s, 4H, aropiq) ; 6,54 (td, 4H, $J_o = 7,7$ Hz, $J_m = 1,3$ Hz aropiq) ; 6,94 (t, 4H, $J_o = 7,7$ Hz, aropiq) ; 7,26 (s, 4H, NHCO) ; 7,55 (td, 4H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz, aropiq) ; 7,62 (td, 4H, $J_o = 8,1$ Hz, $J_m = 1,6$ Hz, aro) ; 7,86 (td, 4H, $J_o = 8,1$ Hz, $J_m = 1,5$ Hz, aro) ; 7,99 (dd, 4H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz, aro) ; 8,69 (dd, 4H, $J_o = 8,3$ Hz, $J_m = 0,9$ Hz, aro) ; 8,79 (s, 4H, β -pyr) ; 9,03 (s, 4H, β -pyr).

RMN^{13}C 125 MHz (δ ppm, CDCl_3 , 300K) : 13,1 ; 13,3 ; 40,5 ; 60,4 ; 115,8 ; 122,4 ; 123,9 ; 124,7 ; 127,6 ; 128,8 ; 130,1 ; 132,7 ; 132,9 ; 133,0 ; 133,7 ; 133,9 ; 134,5 ; 139,2 ; 151,1 ; 151,9 ; 164,3 ; 168,2 ; 170,1.

Spectrométrie de masse (MALDI/TOF) : $m/z = 1522,01$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Analyse élémentaire : pour $\text{C}_{90}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, calculée (%) : C, 69,34 ; H, 4,91 ; N, 7,19 ; trouvée (%) : C, 69,09 ; H, 4,90 ; N, 7,43.

Infrarouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3420 (NH) ; 1728 (CO) ; 1683 (CO)

Préparation des composés 11, 12 et 13 (voir Figure 6)**Conditions expérimentales :**

Dans un ballon de 250 mL, sous argon, on dissout 715 mg (31,1 mmol) de sodium dans 45 mL d'éthanol absolu. Après 1 heure, on ajoute à l'aide d'une seringue, le cyanoacétate d'éthyle (3,32 mL ; 31,1 mmol). La solution blanchit après quelques minutes. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 1 heure. 400 mg (0,311 mmol) de **4** sont préalablement dissous dans 70 mL de THF, puis ajoutés goutte à goutte dans le mélange réactionnel. Le brut est évaporé après 12 heures, puis le résidu est précipité par un mélange de dichlorométhane et de pentane. Le précipité est dissout dans un minimum de dichlorométhane afin d'être déposé sur colonne de silice. Une montée progressive à 0,2 % en méthanol permet d'obtenir les 3 produits attendus selon la position relative des groupes CN et CO₂Et. Plusieurs colonnes de chromatographie sont nécessaires afin d'obtenir ces 3 produits en pureté satisfaisante avec les rendements suivants : (8 mg, 2%), (70 mg, 17%) (150 mg, 36%).

Le rendement global de la réaction est évalué à 72 %.

Caractérisation :

Produit obtenu à 2% :

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 300 K) : δ = 8,96 (s, 4H, β -pyr) ; 8,75 (d, J = 8,2 Hz, 4H) ; 8,62 (s, 4H, β -pyr) ; 7,87 (m, 8H) ; 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 4H) ; 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 4H) ; 7,31 (s, 4H, NH) ; 7,08 (t, J = 7,7 Hz, 4H) ; 6,77 (d, J = 7,1 Hz, 4H) ; 4,42 (s, 4H, H₂) ; 1,90 (q, J = 7,1 Hz, 4H, CH₂CH₃) ; 1,53 [d, J = 12,9 Hz, 4H, CH₂] ; -0,20 [br, 4H, CH₂] ; -0,56 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH₂CH₃) ; -1,96 (s, 2H).

ESI-HRMS : calculé m/z = 1387,48063 [M+Na]⁺ ; trouvé 1387,4809.

UV-VIS (CH₂Cl₂, λ nm, 10⁻³ ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 424 (221,0) ; 518 (14,2) ; 552 (3,5) ; 593 (3,8) ; 651 (0,9).

Produit obtenu à 17% :

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 300 K) : δ = 8,98 (s, 2H, β -pyr) ; 8,96 (s, 2H, β -pyr) ; 8,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H) ; 8,70 (d, J = 4,7 Hz, 2H, β -pyr) ; 8,62 (d, J = 4,7 Hz, 2H, β -pyr) ; 8,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H) ; 8,34 (d, J = 7,4 Hz, 2H) ; 7,92 (t, J = 7,9 Hz, 2H) ; 7,83 (t, J = 7,9 Hz, 2H) ; 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H) ; 7,71 (t, J = 7,9 Hz, 2H) ; 7,61

(d, $J = 7,7$ Hz, 2H) ; 7,57 (s, 2H, NH) ; 7,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H) ; 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H) ; 7,08 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H) ; 6,94 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H) ; 6,89 (s, 2H, NH) ; 6,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H) ; 6,38 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H) ; 5,18 (s, 2H, H_2) ; 3,58 (s, 2H, H_2) ; 2,97 [q, $J = 7,1$ Hz, 2H, $(CH_2)_6CH_3$] ; 2,10 [q, $J = 7,1$ Hz, 2H, $(CH_2)_iCH_3$] ; 1,77 [d, $J = 12,9$ Hz, 2H, CH_2] ; 1,39 [d, $J = 12,9$ Hz, 2H, CH_2] ; 0,83 [d, $J = 12,9$ Hz, 2H, CH_2] ; 0,11 [t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $CH_2(CH_3)_6$] ; -0,56 [t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $CH_2(CH_3)_i$] ; -1,91 [d, $J = 12,9$ Hz, 2H, CH_2] ; -2,04 (s, 2H).

ESI-HRMS : calculé $m/z = 1387,48063$ $[M+Na]^+$; trouvé 1387,4804.

UV-VIS (CH_2Cl_2 , λ nm, 10^{-3} ϵ , $M^{-1}.cm^{-1}$) : 424 (308,5) ; 518 (17,1) ; 552 (4,0) ; 592 (4,9) ; 648 (1,3).

FTIR (KBr, cm^{-1}) : 2240 (ν_{CN}).

Produit obtenu à 36% :

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$, 300 K) : $\delta = 9,06$ (s, 4H, β -pyr) ; 8,71 (s, 4H, β -pyr) ; 8,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H) ; 8,10 (d, $J = 7,4$ Hz, 4H) ; 7,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H) ; 7,62 (m, 8H) ; 7,08 (s, 4H, NH) ; 6,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H) ; 6,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H) ; 3,87 (s, 4H, H_2) ; 2,94 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H, CH_2CH_3) ; 1,54 [d, $J = 12,4$ Hz, 4H, CH_2] ; 0,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_2CH_3) ; -1,41 [d, $J = 12,4$ Hz, 4H, CH_2] ; -1,96 (s, 2H).

ESI-HRMS : $m/z =$ calculé 1387,48063 $[M+Na]^+$
trouvé 1387,4784

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 300 K) : 165,6 ; 164,3 ; 138,7 ; 135,9 ; 134,2 ; 133,7 ; 132,8 ; 132,3 ; 131,4 ; 130,0 ; 129,1 ; 128,6 ; 128,0 ; 125,3 ; 124,2 ; 123,6 ; 115,3 ; 115,1 ; 61,6 ; 53,8 ; 40,2 ; 12,8.

UV-VIS (CH_2Cl_2 , λ nm, 10^{-3} ϵ , $M^{-1}.cm^{-1}$) : 424 (353,2) ; 518 (18,3) ; 553 (4,0) ; 590 (5,3) ; 647 (1,6).

FTIR (KBr, cm^{-1}) : 2240 (ν_{CN}).

Préparation du composé 19 (voir Figure 9)

Conditions expérimentales :

5 Dans un ballon de 250 mL, sous argon, on dissout 215 mg (9,37 mmol) de sodium dans 12 mL d'éthanol absolu. Après 1 heure et 20 minutes d'agitation, on ajoute à l'aide d'une seringue, le cyanoacétate d'éthyle (1,00 mL ; 9,37 mmol). La solution blanchit après quelques minutes. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 1 heure. 120 mg (0,0937 mmol) de 17 (obtenu à partir de TAPP $\alpha\beta\alpha\beta$, selon le protocole utilisé pour
10 préparer 4 comme décrit ci-dessus) sont préalablement dissous dans 30 mL de THF, puis ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel en l'espace de 30 minutes. Le brut est évaporé après 12 heures et lavé avec de l'eau distillée (3×50 mL). La phase aqueuse est ensuite précipitée par un mélange de dichlorométhane et de pentane. Le précipité est filtré et redissous dans un minimum de dichlorométhane afin d'être déposé
15 sur colonne de silice. Une montée progressive à 0,2 % en méthanol permet d'obtenir le produit 19 avec un rendement de 60 % (75 mg).

17 : $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 323 K) : δ = 8,95 (s, 8H, β -pyr) ; 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 4H, aro) ; 8,07 (d, J = 8,5 Hz, J = 1,2 Hz, 4H, aro) ; 7,92 (t, J = 8,5 Hz, J = 1,2 Hz, 4H, aro) ; 7,59 (t, J = 8,5 Hz, 4H, aro) ; 7,46 (s, 4H, NH) ; 6,77 (d, J = 7,5 Hz, 4H, aro) ; 6,65 (d, J = 7,5 Hz, 4H, aro) ; 6,57 (t, J = 7,5 Hz, 4H, aro) ; 6,30 (s large, 4H, aro) ; 3,35 (s, 8H, CH_2) ; -2,51 (s, NH, 2H).

19 : $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 323 K) : δ = 9,14 (m, 2H, aro) ; 9,08 (s, 4H, β -pyr) ; 8,93 (s, 4H, β -pyr) ; 8,76 (s, 2H, aro) ; 8,07 (d, J = 7,3 Hz, 2H, aro) ; 7,93 (m, 8H, aro) ; 7,79 (m, 6H, aro) ; 7,60 (t, J = 7,4 Hz, 2H, aro) ; 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H, aro) ; 7,17 (m, 8H, aro + NH) ; 4,94 (s, 2H, H) ; 4,86 (s, 2H, H) ; 2,20 (m, 4H, (CH_2)) ; 1,62 (m, 4H, (CH_2)) ; -0,03 (m, br, 4H, CH_2CH_3) ; -1,46 (t, J = 6,9 Hz, 6H, CH_2CH_3) ; -2,09 (s, 2H).

30

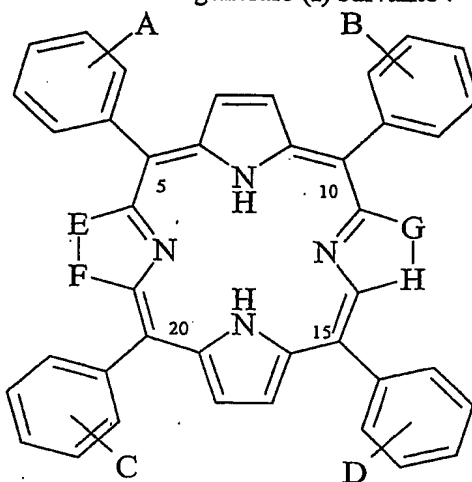
Métallation de porphyrine par le Bismuth dans l'éthanol

L'intérêt de ce procédé réside dans l'utilisation de l'éthanol absolu. Par ailleurs, la réaction a lieu sous air et à température ambiante.

On dissout 30 mg de la porphyrine base-libre ($2,8 \times 10^{-5}$ mol) dans 5 mL d'éthanol. On ajoute 30 mg de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ($6,2 \times 10^{-5}$ mol). La solution se colore instantanément en vert intense. Après 5 minutes d'agitation, on fait buller $\text{NH}_3(\text{g})$ pendant quelques dizaines de secondes. La solution est évaporée et le mélange chromatographié sur colonne de silice (éluant : 2% MeOH/dichlorométhane). On notera que le résidu se dissout difficilement dans le dichlorométhane. Une fois sur colonne, on observe peu de base libre à séparer. Le produit est enfin précipité dans un mélange dichlorométhane – pentane. Le rendement est quantitatif.

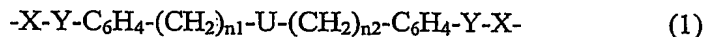
REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- lorsque A formé avec C une chaîne, dite chaîne A-C, de formule (1) suivante :



dans laquelle :

. lorsque X représente NH, O, CO ou CH₂, Y représente respectivement CO, CH₂, NH, ou O,

. n₁ et n₂, indépendamment l'un de l'autre représente un nombre entier compris entre 1 et 3,

. U représente un groupe de la forme C(Z,W) ou N(CHR_a-COOR_b), dans lequel :

. Z représente :

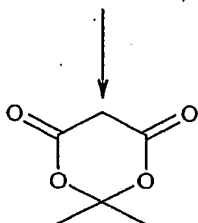
* un groupe électro-attracteur tel que CN, NO₂, ou CO₂,

* ou un groupe CH₂NR₁R₂, dans lequel R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, H, ou un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un groupe aryle ou alkylaryle, ou un anticorps déterminé, le cas échéant lié à la partie CH₂N dudit groupe via un espaceur,

* ou un groupement aryle substitué par une fonction SO₃R₃, SO₂R₃, p-NO₂ ou o-NO₂, dans laquelle R₃ représente H, ou un cation choisi parmi les métaux alcalins tels que Na⁺, ou K⁺, ou R₃ représente un groupe NR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou R₃ représente un groupe para-nitro aryle,

W représente un groupe CO_2^- ou COOR_6 dans lequel R_6 représente H ou un groupe alkyle linéaire, ramifié, ou cyclique, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un groupe aryle, ou un alcool appauvri en électrons tel qu'un groupe para-nitro phénol ou ortho-para-nitro phénol,

ou Z et W forment en association avec l'atome de carbone qui les portent un cycle désigné acide de Meldrum de formule suivante :



R_a répond à la définition donnée précédemment pour R_1 , ou peut également représenter de préférence la chaîne latérale d'un acide aminé, naturel ou modifié,

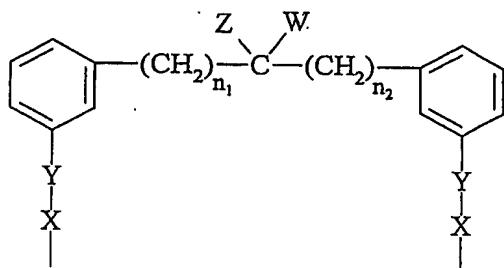
R_b répond à la définition donnée précédemment pour R_1 ,

alors B forme avec D une chaîne, dite chaîne B-D, de formule (1) susmentionnée, lesdites chaînes A-C, et B-D, étant situées indépendamment l'une de l'autre, au dessus (position α) ou au dessous (position β) du plan du macrocyle porphyrinique,

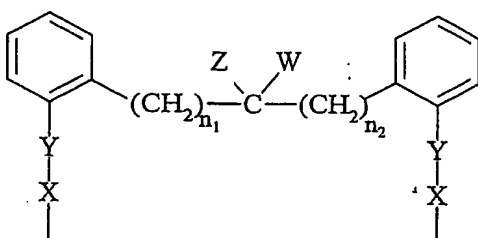
– ou lorsque A forme avec D une chaîne, dite chaîne A-D, de formule (1) susmentionnée, alors B forme avec C une chaîne, dite chaîne B-C, de formule (1) susmentionnée, l'une desdites chaînes A-D ou B-C, étant située au dessus (position α) du plan du macrocyle porphyrinique, tandis que l'autre chaîne A-D ou B-C, est située ou au dessous (position β) du plan du macrocyle porphyrinique,

– E représente en association avec F, et H représente en association avec G, indépendamment les uns des autres, $\text{CH}=\text{CH}$, ou CH_2-CH_2 .

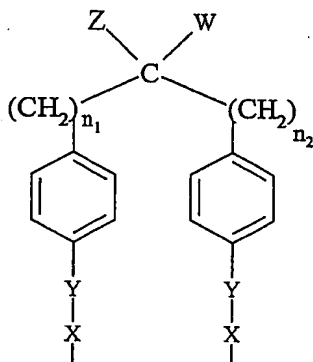
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que les enchaînements de formule (1) sont choisis parmi les suivants :



ou



ou



dans lesquels les groupes Z et W sont :

– soit dirigés vers l'intérieur desdits composés et sont situés au dessus ou au dessous du plan du macrocycle porphyrinique suivant que lesdits enchaînements de formule (1) sont situés respectivement en α ou en β , et sont respectivement désignés $Z_{i\alpha}$ et $W_{i\alpha}$, ou $Z_{i\beta}$ ou $W_{i\beta}$,

- soit dirigés vers l'extérieur desdits composés, et sont respectivement désignés Z_e et W_e .

3. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que A, B, C, et D sont en ortho, et/ou en ce que E représente en association avec F, et H représente en association avec G, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

5 4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que A forme avec C, et B forme avec D, des enchaînements de formule (1) respectivement désignés A-C et B-D, ces deux enchaînements étant situés en α .

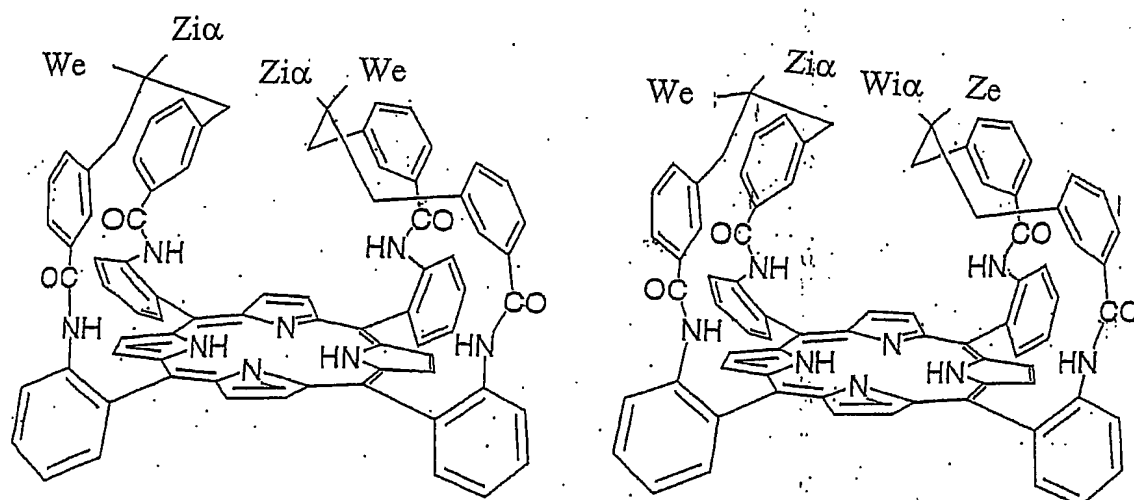
10 5. Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que :

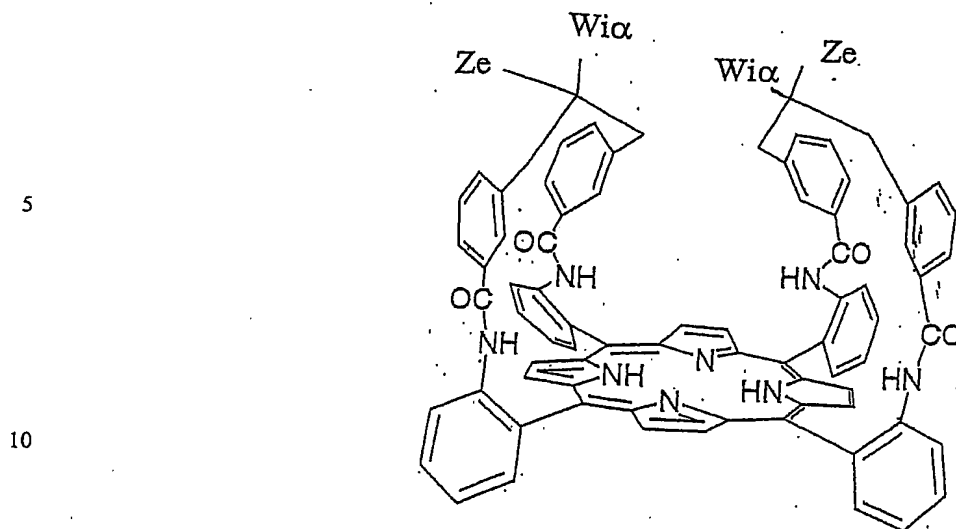
- les enchaînements A-C et B-D comportent chacun un groupe $\text{Zi}\alpha$ et un groupe We ,

- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe $\text{Zi}\alpha$ et un groupe We , tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe Ze et un groupe $\text{Wi}\alpha$,

15 - ou les enchaînements A-C et B-D comportent chacun un groupe Ze et un groupe $\text{Wi}\alpha$.

20 6. Composés selon la revendication 4 ou 5, caractérisés par les formules suivantes :



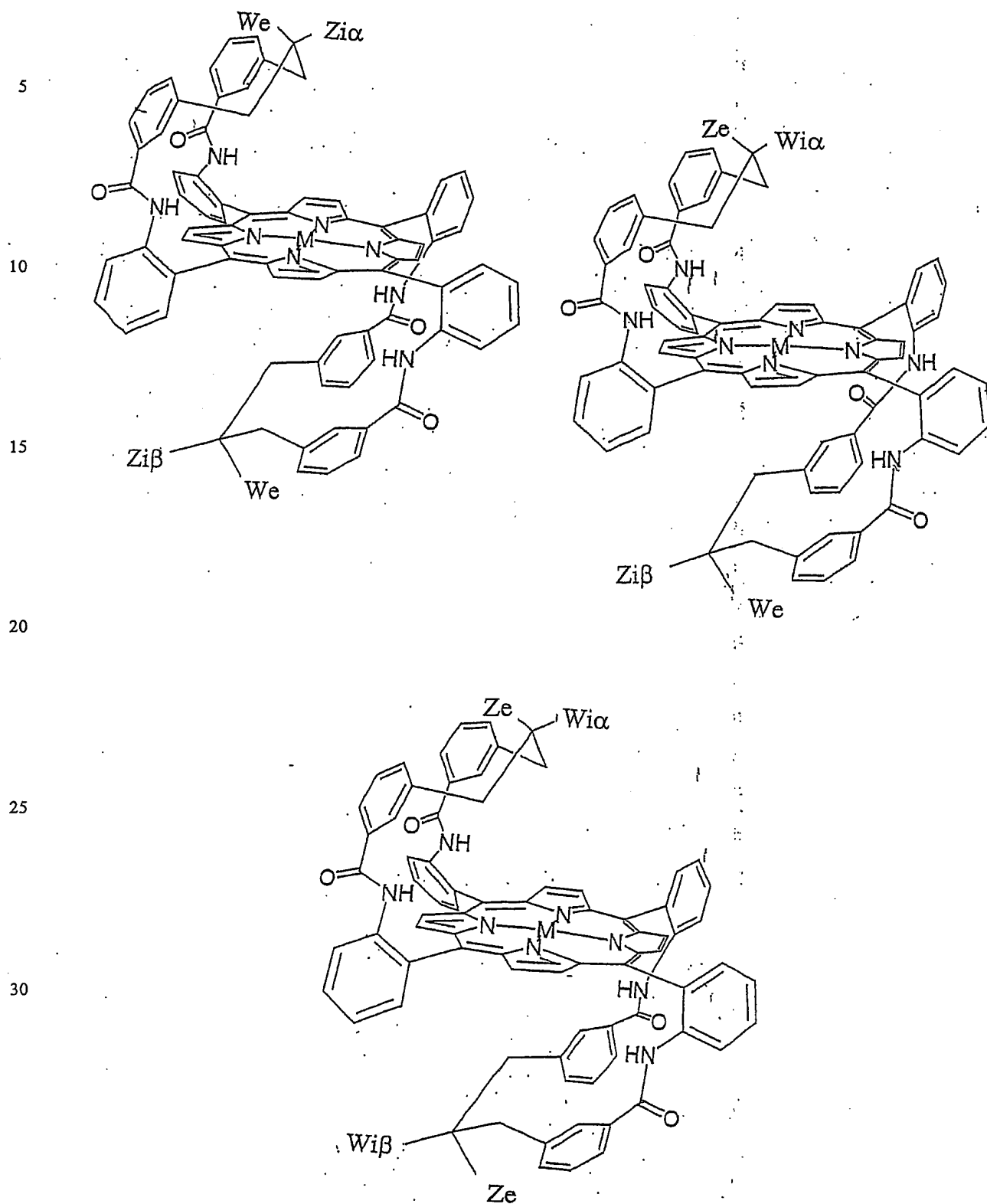


7. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que A forme avec C un enchaînement A-C de formule (1) situé en position α , et B forme avec D, un enchaînement B-D de formule (1) situé en position β .

8. Composés selon la revendication 7, caractérisés en ce que :

- l'enchaînement A-C comporte un groupe $Zi\alpha$ et un groupe We , tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe $Zi\beta$ et un groupe We ,
- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$, tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe $Zi\beta$ et un groupe We ,
- ou l'enchaînement A-C comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\alpha$, tandis que l'enchaînement B-D comporte un groupe Ze et un groupe $Wi\beta$.

9. Composés selon la revendication 7 ou 8, caractérisés par les formules suivantes :

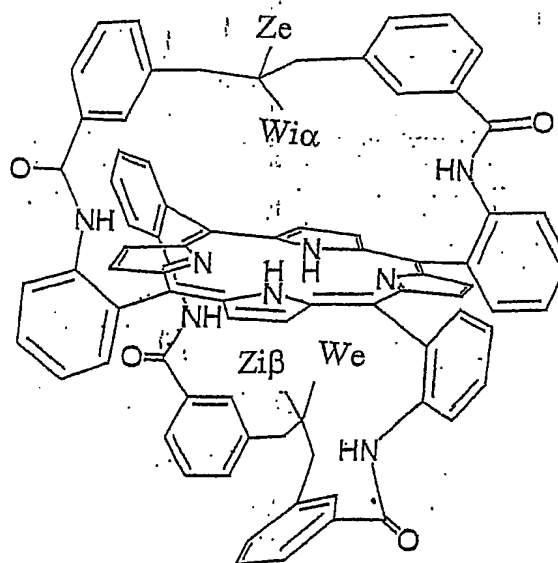
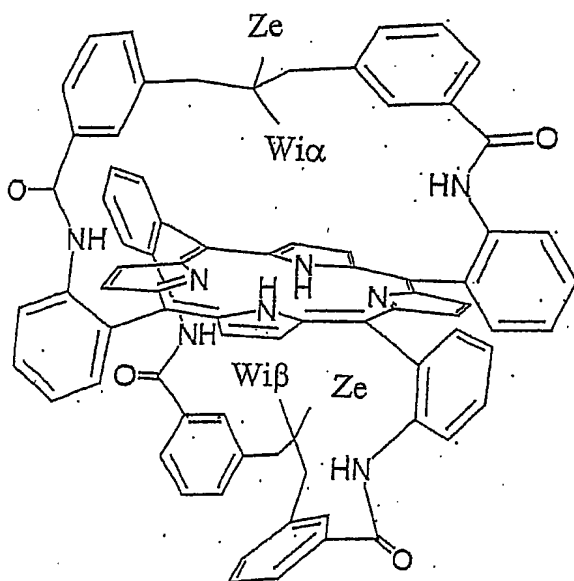


10. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que A forme avec D un enchaînement A-D de formule (1) situé en position β , et B forme avec C, un enchaînement B-C de formule (1) situé en position α .

11. Composés selon la revendication 10, caractérisés en ce que :

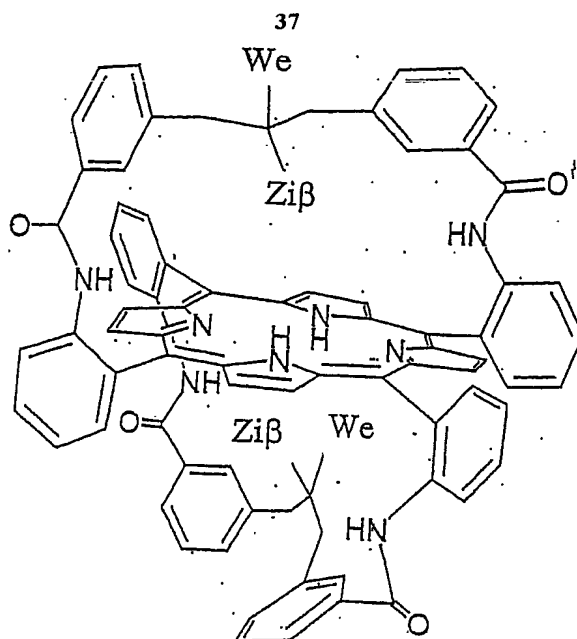
- l'enchaînement A-D comporte un groupe Ze et un groupe Wi β , tandis que l'enchaînement B-C comporte un groupe Ze et un groupe Wi α ,
- ou l'enchaînement A-D comporte un groupe Zi β et un groupe We, tandis que l'enchaînement B-C comporte un groupe Ze et un groupe Wi α ,
- ou les enchaînements A-D et B-C comportent chacun un groupe Zi β et un groupe We.

12. Composés selon la revendication 10 ou 11, caractérisés par les formules suivantes :



5

10



15

13. Complexes entre un composé selon l'une des revendications 1 à 12, et un radioélément choisi parmi les émetteurs α , ou un élément métallique divalent ou trivalent.

20

14. Complexes selon la revendication 13 entre un composé selon l'une des revendications 1 à 12, et un radioélément émetteur α choisi parmi le bismuth-212 ou -213, l'actinium-225, ou l'astate-211.

25

15. Complexes selon la revendication 13 entre un composé selon l'une des revendications 1 à 12, et un élément métallique divalent ou trivalent choisi parmi Y(III), In(III), Cd(II), Mg(II), Mn(III), Fe(III), B(III) et les lanthanides.

30

16. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un complexe selon l'une des revendications 13 à 15, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme administrable par voie intraveineuse.

18. Utilisation de complexes définis dans l'une des revendications 13 à 15, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers, ou pour la préparation de compositions destinées à l'imagerie médicale.

- 5 19. Utilisation selon la revendication 18 de complexes définis dans l'une des revendications 13 à 15, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers à petites cellules tumorales, tel que la leucémie myéloïde aiguë, les lymphomes non hodgkiniens, les dysplasies bronchopulmonaires, les cancers du sein métastatiques, les cancers colorectaux, les lymphomes, et les pathologies dans lesquelles sont
10 impliqués les motifs antigéniques suivants : CD52, CD22, CD20, HLA-DR, CD33, LE-Y, Ep-CAM, ACE, CAN, EGFR, KSA, VEGF, HER2, GD2, tenascin.

10/540124

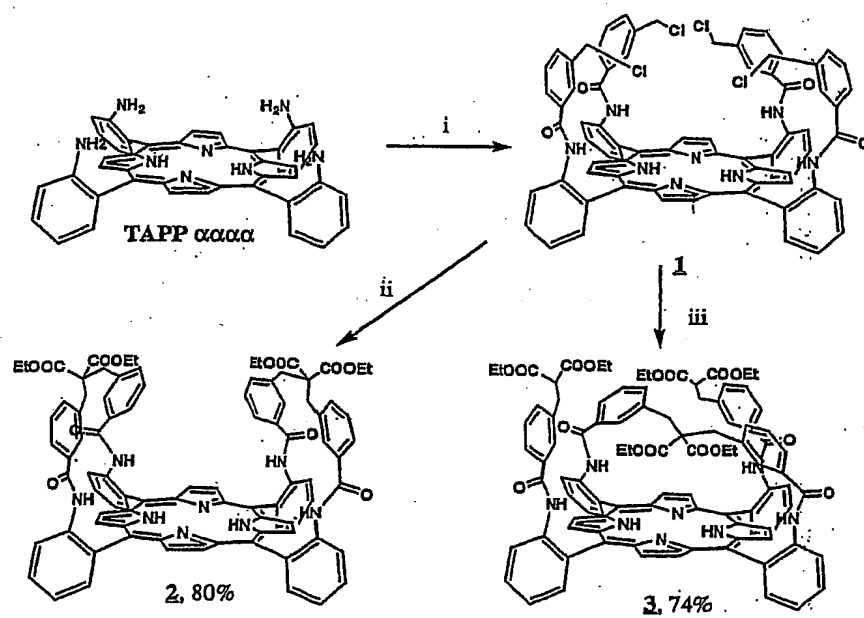


Figure 1

10/540124

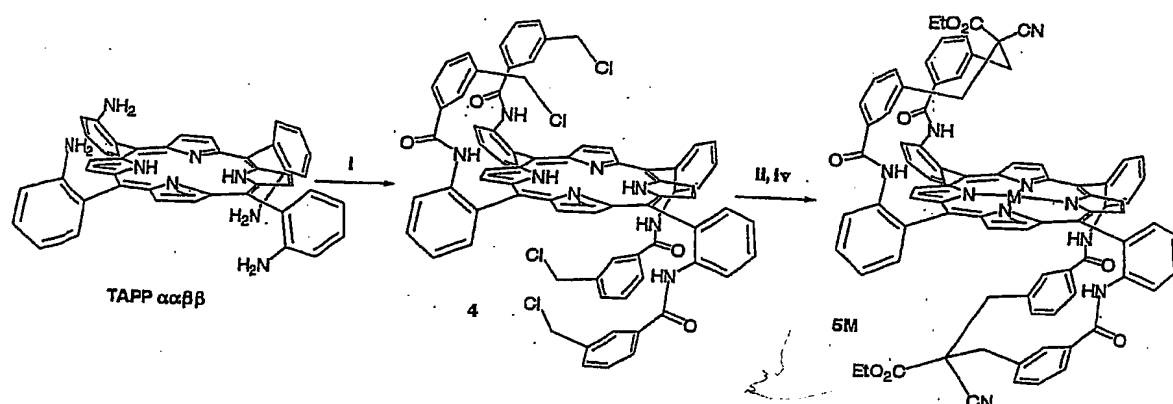


Figure 2

10/540124

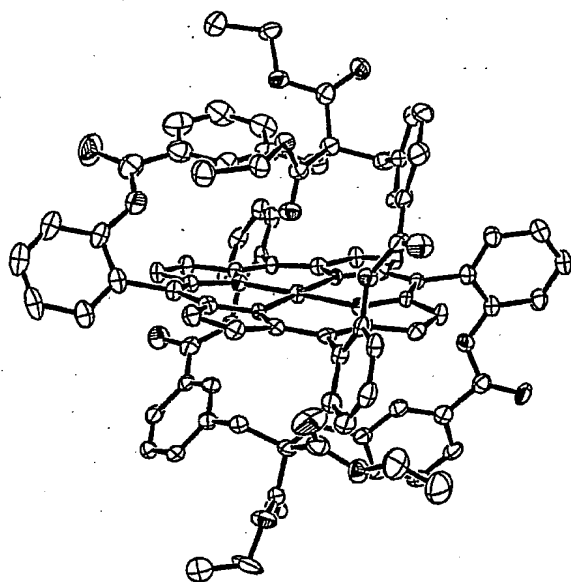


Figure 3

10/540124

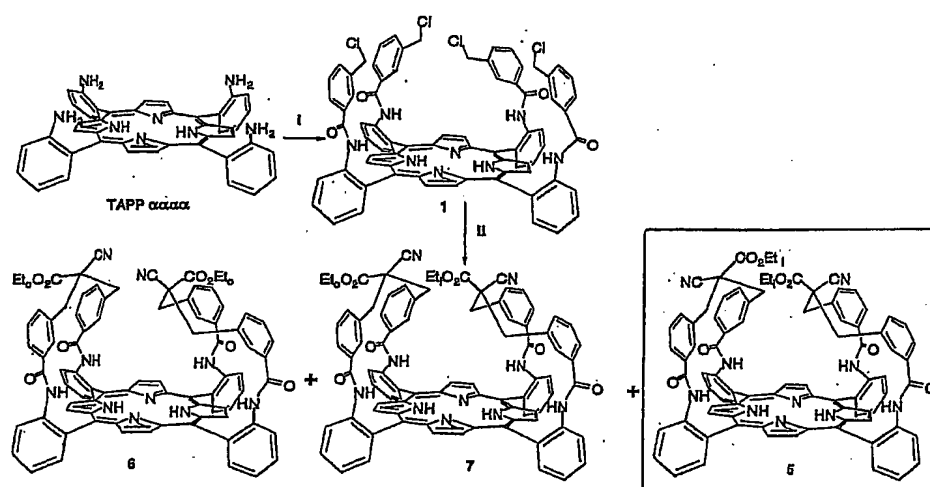


Figure 4

10/540124

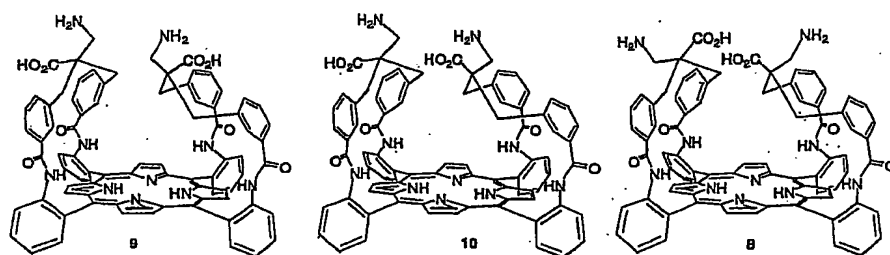


Figure 5

10/540124

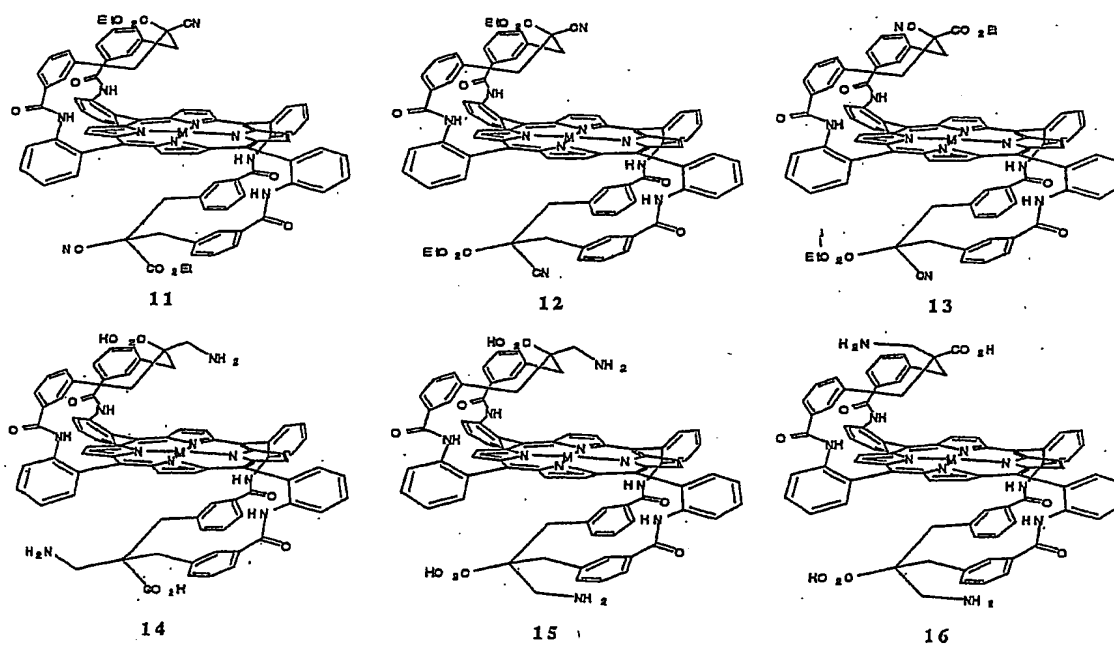


Figure 6

10/540124

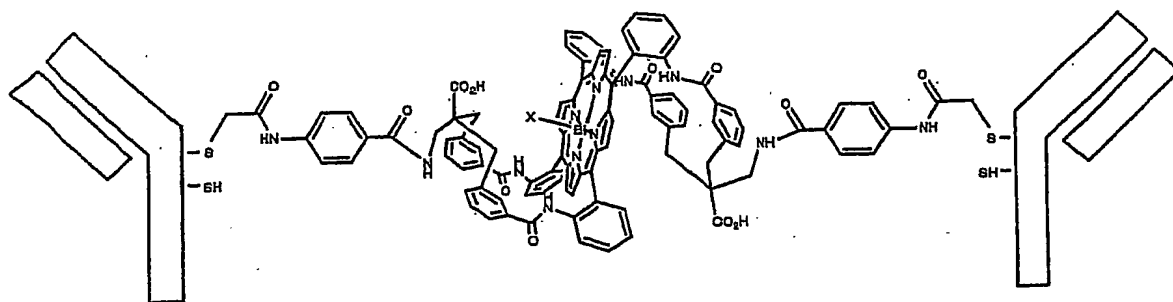


Figure 7

10/540124

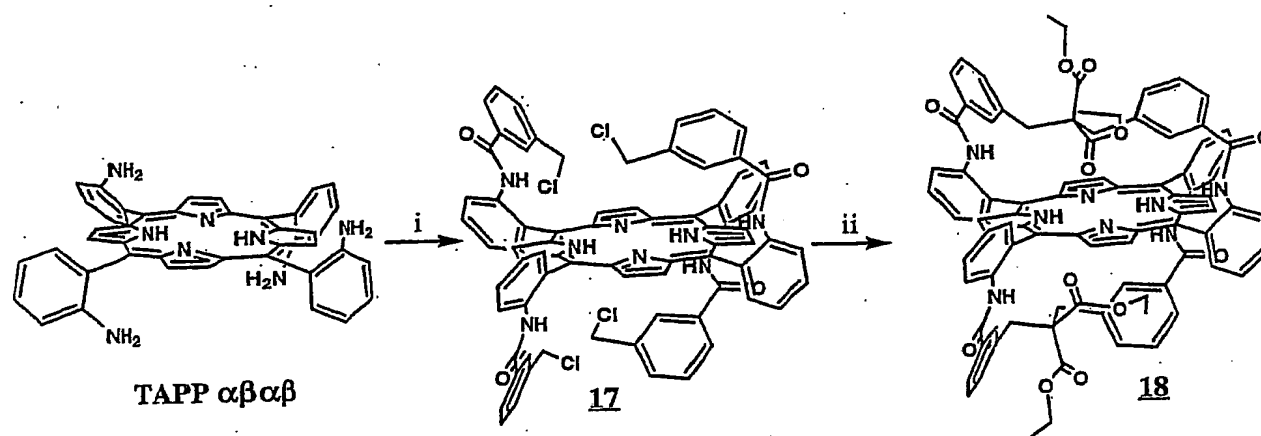
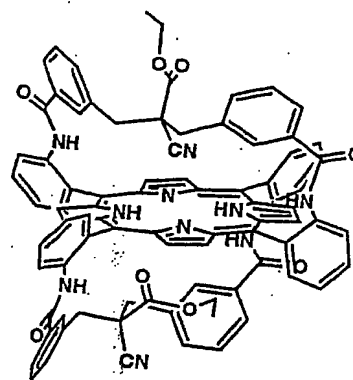
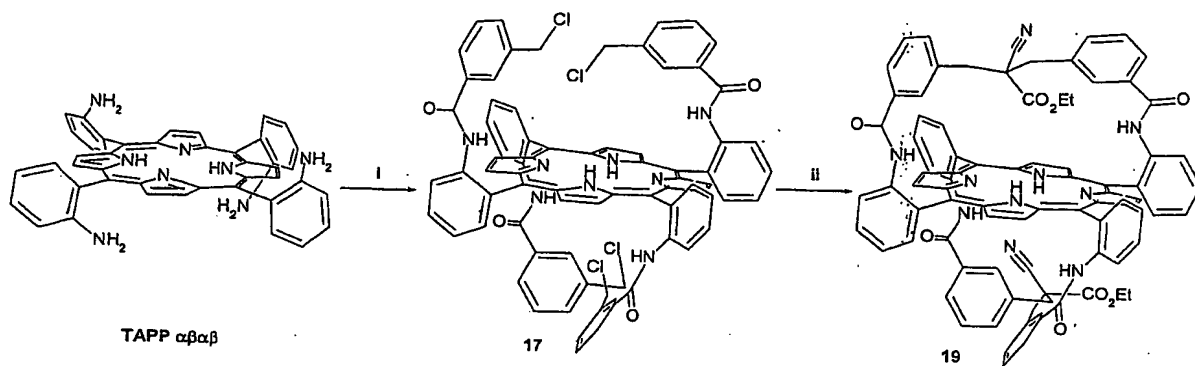
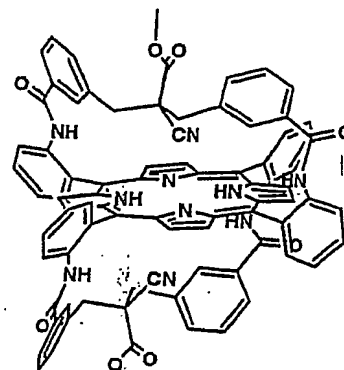


Figure 8

10/540124



20



21

Figure 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03794

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/22 A61K51/00 A61K49/00 A61K31/409 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 709 491 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 10 March 1995 (1995-03-10) the whole document	1-19
X	DIDIER ET AL: "A Versatile and Convenient Method for the Functionalization of Porphyrins" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, 2001, pages 1917-1926, XP002247504 ISSN: 1434-193X cited in the application * Schéma 4 *	1-19
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 2004

Date of mailing of the international search report

29/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2,
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03794

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOITREL ET AL: "Synthesis and Spectral and Structural Characterization of a New Series of Bis-Strapped Chiral Porphyrins Derived from L-Proline" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, 2001, pages 4213-4221, XP002247505 ISSN: 1434-193X * Schéma 1 *	1-19
P,Y	BOITREL ET AL: "Investigation of the Enantioselectivity Observed in Epoxidation Reactions catalysed by Bis-Strapped Chiral Porphyrins Derived from L-Proline" EUROPEAN JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, 2002, pages 1666-1672, XP002247506 ISSN: 1434-1948 * Figure 1 *	1-19
Y	MICHAUDET L ET AL: "Synthesis and crystal structure of an unprecedented bismuth porphyrin containing ester pendant arms" CHEMICAL COMMUNICATIONS - CHEMCOM, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, GB, 2000, pages 1589-1590, XP002247507 ISSN: 1359-7345 * Schéma 1 *	1-19
Y	MOMENTEAU M ET AL: "KINETIC EVIDENCE FOR DIOXYGEN STABILIZATION IN OXYGENATED IRON(II)-PORPHYRINS BY DISTAL POLAR INTERACTIONS" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, 1982, pages 341-343, XP009013743 ISSN: 0022-4936 * Page 342 *	1-19
Y	MOMENTEAU M ET AL: "SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF A NEW SERIES OF IRON(II) SINGLE-FACE HINDERED PORPHYRINS. INFLUENCE OF CENTRAL STERIC HINDRANCE UPON CARBON MONOXIDE AND OXYGEN BINDING" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 2, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, 1987, pages 249-257, XP009013750 ISSN: 1472-779X " Schéma 1 *	1-19

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03794

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/19352 A (DIAGNOSTIKFORSCHUNG INST ; MAIER FRANZ KARL (DE); EBERT WOLFGANG (DE);) 1 September 1994 (1994-09-01) the whole document	1-19
Y	----- BHALGAT M K ET AL: "Preparation and Biodistribution of Copper-67-Labeled Porphyrins and Porphyrin-A6H Immunoconjugates" NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 24, no. 2, 1 February 1997 (1997-02-01), pages 179-185, XP004058589 ISSN: 0969-8051 figure 1	1-19
A	----- KURODA, Y. ET AL.: "Chiral Amino Acid Recognition by a Porphyrin-Based Artificial Receptor" J.AM.CHEM.SOC., vol. 117, 1995, pages 10950-10958, XP002276870 figure 1	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03794

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2709491	A	10-03-1995	FR 2709491 A1	10-03-1995
WO 9419352	A	01-09-1994	DE 4305523 A1	18-08-1994
			AT 159526 T	15-11-1997
			CA 2156158 A1	01-09-1994
			WO 9419352 A1	01-09-1994
			DE 59404433 D1	27-11-1997
			DK 684948 T3	20-07-1998
			EP 0684948 A1	06-12-1995
			ES 2110735 T3	16-02-1998
			GR 3025770 T3	31-03-1998
			JP 8506819 T	23-07-1996
			NO 953220 A	16-10-1995
			US 5674467 A	07-10-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/03794

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D487/22 A61K51/00 A61K49/00 A61K31/409 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 709 491 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 10 mars 1995 (1995-03-10) le document en entier	1-19
X	DIDIER ET AL: "A Versatile and Convenient Method for the Functionalization of Porphyrins" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, 2001, pages 1917-1926, XP002247504 ISSN: 1434-193X cité dans la demande * Schéma 4 *	1-19

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 avril 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/04/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Baston, E

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	BOITREL ET AL: "Synthesis and Spectral and Structural Characterization of a New Series of Bis-Strapped Chiral Porphyrins Derived from L-Proline" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, 2001, pages 4213-4221, XP002247505 ISSN: 1434-193X * Schéma 1 *	1-19
P,Y	BOITREL ET AL: "Investigation of the Enantioselectivity Observed in Epoxidation Reactions catalysed by Bis-Strapped Chiral Porphyrins Derived from L-Proline" EUROPEAN JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, 2002, pages 1666-1672, XP002247506 ISSN: 1434-1948 * Figure 1 *	1-19
Y	MICHAUDET L ET AL: "Synthesis and crystal structure of an unprecedented bismuth porphyrin containing ester pendant arms" CHEMICAL COMMUNICATIONS - CHEMCOM, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, GB, 2000, pages 1589-1590, XP002247507 ISSN: 1359-7345 * Schéma 1 *	1-19
Y	MOMENTEAU M ET AL: "KINETIC EVIDENCE FOR DIOXYGEN STABILIZATION IN OXYGENATED IRON(II)-PORPHYRINS BY DISTAL POLAR INTERACTIONS" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, 1982, pages 341-343, XP009013743 ISSN: 0022-4936 * Page 342 *	1-19
Y	MOMENTEAU M ET AL: "SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF A NEW SERIES OF IRON(II) SINGLE-FACE HINDERED PORPHYRINS. INFLUENCE OF CENTRAL STERIC HINDRANCE UPON CARBON MONOXIDE AND OXYGEN BINDING" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 2, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, 1987, pages 249-257, XP009013750 ISSN: 1472-779X " Schéma 1 *	1-19

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. de Internationale No

PCT/FR 03/03794

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 94/19352 A (DIAGNOSTIKFORSCHUNG INST ; MAIER FRANZ KARL (DE); EBERT WOLFGANG (DE);) 1 septembre 1994 (1994-09-01) le document en entier	1-19
Y	BHALGAT M K ET AL: "Preparation and Biodistribution of Copper-67-Labeled Porphyrins and Porphyrin-A6H Immunoconjugates" NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 24, no. 2, 1 février 1997 (1997-02-01), pages 179-185, XP004058589 ISSN: 0969-8051 figure 1	1-19
A	KURODA, Y. ET AL.: "Chiral Amino Acid Recognition by a Porphyrin-Based Artificial Receptor" J.AM.CHEM.SOC., vol. 117, 1995, pages 10950-10958, XP002276870 figure 1	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. de Internationale No

PCT/FR 03/03794

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2709491	A	10-03-1995	FR	2709491 A1	10-03-1995
WO 9419352	A	01-09-1994	DE	4305523 A1	18-08-1994
			AT	159526 T	15-11-1997
			CA	2156158 A1	01-09-1994
			WO	9419352 A1	01-09-1994
			DE	59404433 D1	27-11-1997
			DK	684948 T3	20-07-1998
			EP	0684948 A1	06-12-1995
			ES	2110735 T3	16-02-1998
			GR	3025770 T3	31-03-1998
			JP	8506819 T	23-07-1996
			NO	953220 A	16-10-1995
			US	5674467 A	07-10-1997